

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

1964

THÈSE

N° 37

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

GRIES, Jean, Michel,

Né le 6 Décembre 1933, à Paris.

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS.

Présentée et soutenue publiquement le 1963

LE LYSOZYME DE FLEMING.

Sur deux aspects très différents de son emploi en thérapeutique :

- ACTION DIÉTÉTIQUE,
- ACTION ANTI-VIRALE DANS LE ZONA.

Président : Mr. E. BERNARD, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS VI•

1963

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

GRIES, Jean, Michel,

Né le 6 Décembre 1933, à Paris.

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS.

Présentée et soutenue publiquement le

LE LYSOZYME DE FLEMING.

Sur deux aspects très différents de son emploi en thérapeutique :

- ACTION DIÉTÉTIQUE,
 - ACTION ANTI-VIRALE DANS LE ZONA.
-

Président : Mr. E. BERNARD, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS VI^e

1963

UNIVERSITEIT VAN LEIDEN

THESE

DOCTORAAT IN RECHT

DOCTORAAT IN RECHT

DOCTORAAT IN RECHT



LEIDEN

LEIDEN

LEIDEN

LEIDEN

LEIDEN

LEIDEN

LEIDEN

LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.),
BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.),
FEY (B.), GALLIARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.),
HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE
(G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.),
MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.),
MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR
VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.),
QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.),
TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR : Gaston CORDIER

2me ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.)
	(SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)

mm.

Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	(BINET (L.)
Physiologie	(BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétr.	LEPAGE (F.)
	(DOGNON (A.)
Physique médicale	(DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

mm.

Clinique carcinologique chirurgicale

(Necker) REDON (H.)

Clinique cardiologique (Broussais) SOULIE (P.)

(Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)

(Cochin LEGER (L.)

Cliniques (Cochin ABOLKER (P.)

chirurgicales (Hôtel-Dieu PATEL (J.)

(Pitié CORDIER (G.)

(Saint-Antoine COSSET (J.)

(Salpêtrière SICARD (A.)

(Tenon OLIVIER (Cl.)

Clinique de chirurgie infantile et

orthopédique (Enfants-Malades) FEVRE (M.)

Clinique chirurgicale orthopédique

et traumatologique (Cochin) MERLE d'AUBIGNE (R.)

Clinique de chirurgie cardio-

vasculaire (Broussais) GAUDART d'ALLAINES (F.de)

Clinique de chirurgie pleuro-

pulmonaire (Laënnec) MATHEY (J.)

Clinique endocrinologique (Pitié) DECOURT (J.)

Clinique de Génétique médicale

(Enfants-Malades) LAMY (M.)

Clinique gynécologique (Broca) HUGUIER (J.)

Clinique des maladies cutanées et

syphilitiques (Saint-Louis) DEGOS (R.)

Clinique des maladies des Enfants

(Enfants-Malades) CATHALA (J.)

Clinique des maladies infectieuses

(Claude-Bernard) MOLLARET (P.)

Clinique des maladies mentales et

de l'encéphale (Sainte-Anne) DELAY (J.)

Clinique des maladies métaboliques

(Necker) HAMBURGER (J.)

Clinique des maladies du sang

(Broussais) MARCHAL (G.)

Clinique des maladies du système

nerveux (Salpêtrière) CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales. (Boucicaut MILLIEZ (P.)

(Broussais LENEGRE (J.)

mm.

Cliniques médicales..	(Cochin..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
	(Cochin..... BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu..... BARIETY (M.)
	(Lariboisière... SEZE (S. de)
	(Pitié..... DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine... KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climato-	
logie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	
(Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète	
sucré et des maladies de la	
nutrition (Hôtel-Dieu).....	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
	(Baudelocque... LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales..	(Foch (Suresnes)... MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique	
(Port-Royal).....	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	
(Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul-	
ture (Saint-Vincent-de-Paul).....	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale	
(Enfants-Malades).....	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	
(Laënnec).....	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie	
infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale	
et sociale (Cochin).....	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	
(Vaugirard).....	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale	
(Saint-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique	
et traumatologique.....	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale.....	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales.....	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker).....	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

mm.

Médecine (BOUR (H.)
 (LHERMITTE (F.)
 (PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
 ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

mm.

Anatomie (CABROL (C.)
 (COUINAUD (C.)
 (GILLOT (C.)
 (OLIVIER (G.)
 (Pr. s. ch.
 (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
 (Pr. s. ch.
 (ABELANET (R.)
 (CHOMETTE (G.)
 Anatomie pathologique (GOUYGOU (Ch.), M. conf.
 (NEZELOFF (Ch.)
 (ORCEL (L.)
 (PAILLAS (J.)
 Anesthésiologie (KERN (E.)
 (VOURC'H (G.)
 (BARBIER (P.), Pr.s.ch.
 (CHRISTOL (D.)
 Bactériologie (LE MINOR (L.)
 (TOURNIER (P.)
 (BAULIEU (Et.),
 (M. Conf.
 (BOURILLON (R.)
 (CARTIER (P.)
 Biochimie médicale (DREYFUS (J.-Cl.)
 (GONNARD (P.)
 (KRUH (J.)
 (JEROME (H.)
 Biologie appliquée à l'Education
 physique et aux Sports PLAS (F.)
 (BOIRON (M.)
 (DENOIX (P.)
 Carcinologie (MATHE (G.)
 (SELIGMANN (M.)

mm.

Dermato-syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.) (BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie	(DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.) (COUJARD (R.), Pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M.) (RACADOT (J.) (BESANÇON (F.)
Hydrologie	(CORNET (A.) (BOYER (J.), Pr.s.ch. (BLANCHER (G.)
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.) (BASTIN (R.), Pr.s.ch.
Maladies infectieuses	(DUPONT (V.) (FOURNIER (E.)
Médecine légale	(GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (MORIN (P.)
Obstétrique	(MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.) (BREGEAT (P.)
Ophtalmologie	(DUBOIS (A.) (SARAUX (H.) (JUDET (R.)
Orthopédie	(MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

mm.

- Parasitologie..... (GOLVAN (Y.)
(LAPIERRE (J.)
(BARCAT (J.)
(BINET (J.-P.)
(CERBONNET (G.)
(CHATELIN (C.-L.)
(DUBOST (Ch.)
(DUBOST (Cl.)
(FAUREL (J.)
(FLABEAU (F.)
(GARBAY (M.)
(GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale..... (GAUDART d'ALLAINES (Cl. de)
(GERMAIN (A.)
(LATASTE (J.)
(LOYGUE (J.)
(MERCADIER (M.)
(NATALI (J.)
(PELLERIN (D.)
(PERROTIN (J.)
(ROBERT (H.)
(THOMERET (G.)
Pathologie exotique SCHNEIDER (J.)
(BENHAMOU (J.-P.)
(BERTHAUX (P.)
(BOIVIN (P.)
(CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale (HARTMANN (L.)
(LOEPER (J.), Pr.s.ch.
(MAURICE (J.)
(MIKOL (Cl.)
(RICHEL (G.)
(AUSSANNAIRE (M.)
(BOUVIER (J.)
(BOUVRAIN (Y.)
(BRICAIRE (H.)
(BRISSAUD (H.)
(BROCARD (H.)
Pathologie médicale (BUGE (A.)
(CATINAT (J.)
(CHRETIEN (J.)
(COBLENTZ (B.)
(CONTAMIN (F.)
(COURY (C.)

mm.

	(ETIENNE (J.-P.)
	(FREZAL (J.)
	(FRITEL (D.)
	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
Pathologie médicale.....	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(LEVEQUE (B.)
	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NICK (J.)
	(ROYER (P.)
	(TOURNEUR (R.)
	(WOLFROMM (R.)
	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
	(MANDE (R.)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE (J.)
Pharmacologie.....	(BOISSIER (J.)
	(LECHAT (P.)
	(BARRES (G.)
	(DEJOURS (P.), Pr.s.ch.
	(DURAND (J.)
Physiologie.....	(GIRARD, M. conf.
	(HUGELIN (A.)
	(SCHERRER (J.)
	(CHANTEUR (J.)
	(GOUGEROT (L.), M. conf.
	(Pr. s. ch.
	(GREMY (F.), M. conf.
Physique médicale	(MILHAUD (G.)
	(PELLERIN (P.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
	(TUBIANA (M.), M. conf.
	(KREIS (B.)
Pneumo-ptisiologie	(MEYER (A.)
	(RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
	(DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D.)
	(FLAVIGNY (H.)

MM.

Rhumatologie.....	DELBARRE (F.), Pr.s.ch. (CERNEA (P.))
Stomatologie.....	(CHAPUT (Mme A.) M.c.agr. (GRELLET (M.))
Thérapeutique.....	(CHASSAGNE (P.) (MARCHE (J.) (AUVERT (J.))
Urologie.....	(MOULONGUET (A.) (QUENU (L.))

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

Anatomie.....	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale.....	VERNE (J.-M.) (PERRAULT (M.))
Clinique médicale.....	(RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.))
Clinique obstétricale.....	(GRASSET (J.) (MAYER (M.))
Clinique ophtalmologique.....	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.))
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)
Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs (Mlles DUMAITRE (P.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Que, pour mes parents, ces
pages soient le témoignage
de ma sincère reconnaissance
pour leur aide soutenue et
les encouragements qu'ils
n'ont jamais cessé de me
prodiguer.

A MES SOEURS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Etienne BERNARD

Professeur de Pneumo-phtisiologie

Médecin de l'Hôpital Laënnec

Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PESTEL

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a accueilli dans
son service et nous a
inspiré le sujet de cette
thèse.

Qu'il soit assuré de notre
profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOIS-PREVOST

Docteur ès-Sciences

Chef du Laboratoire de Recherches Stomatologiques
de l'Hôpital Bichat

Qui nous a offert la possi-
bilité de réaliser ce
travail.

Avec nos sentiments de
gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

Monsieur le Professeur MONDOR In Memoriam

Monsieur le Docteur SEILLÉ

Monsieur le Docteur BENDA

Monsieur le Professeur HEUYER

Monsieur le Professeur THOYER-ROZAT

Monsieur le Professeur FRITEL

Monsieur le Professeur ROBEY

Monsieur le Docteur PESTEL

A MON AMI , Claude DOHEN

En témoignage de mon amitié.

RAPPEL HISTORIQUE

Le lysozyme naquit dans l'indifférence. La Communication d'Alexander FLEMING : "On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions", présentée par son Maître le Professeur WRIGHT, le 12 Février 1922, devant la Société royale de Médecine de Londres, ne suscita aucun intérêt. Pourtant, l'élan était donné qui, loin de s'éteindre, se poursuit toujours.

Mais, avant d'examiner certaines applications thérapeutiques de ce corps, nous rappellerons brièvement l'histoire du lysozyme de FLEMING, dont la découverte est la résultante d'une "part de recherche délicate et d'une part de bonheur".

Le Dr. ALLISON, qui travaillait à St-Mary's au laboratoire de FLEMING, nous a rapporté en ces termes les circonstances de cette mémorable découverte :

"Quelques mois après mon arrivée dans le service, il (FLEMING) était un soir en train de mettre au rebut quelques boîtes de Pétri qui avaient traîné là pendant plusieurs jours, quand, prenant une de ces cultures en main, il l'observa longuement, me la montra et dit : "Ceci est intéressant". Je regardai. La gélose était couverte de grandes colonies jaunes. Mais le fait remarquable était qu'il y avait une large zone sans organisme, une autre au-delà où les organismes étaient devenus transparents et vitreux, une autre encore intermédiaire entre les organismes vitreux et ceux dont le pigment était complètement développé. FLEMING m'expliqua que c'était là une

boîte sur laquelle il avait, un jour de rhume, implanté un peu de son propre mucus nasal, le mucus se trouvant au centre de la zone qui ne contenait aucune colonie. Bientôt, il conçut l'idée qu'il devait y avoir, dans le mucus, quelque chose qui dissolvait ou tuait les microbes dans le voisinage immédiat et se diffusait pour contaminer progressivement les colonies déjà développées". Le lysozyme était découvert.

Alexander FLEMING identifia le germe que le hasard avait fait pousser sur cette boîte de Pétri. Il s'agissait d'un micrococcus non pathogène qui, en raison de sa sensibilité toute spéciale au lysozyme, reçut le nom de *Micrococcus Lyzodeikticus*.

Une série d'expériences devaient montrer l'extrême diffusion dans la nature du lysozyme, notamment dans les sécrétions salivaires, le sperme de tous les animaux, le lait de femme, le sang et surtout à l'intérieur des leucocytes granuleux, dans certains légumes, en particulier le navet ; mais la source la plus riche se révéla être le blanc d'oeuf.

C'est ainsi que du blanc d'oeuf, dilué dans 60 millions de fois son volume d'eau, donnait une solution encore capable de lyser *Micrococcus Lyzodeikticus*.

Ainsi, le lysozyme apparaissait l'antiseptique naturel, la première défense de l'organisme.

De 1922 à 1927, dans cinq études consacrées au lysozyme, FLEMING dégagait quelques-unes de ses principales propriétés :

- Il est précipité par l'alcool sans être détruit.

- A une concentration double de celle des larmes, il est bactéricide sur presque tous les germes pathogènes, avec une activité particulière sur :

- les streptocoques,
- les staphylocoques,

- les méningocoques,
- le bacille de la diphtérie.

- Il n'est pas détruit par le suc gastrique.

De ces constatations, devait découler sa première application thérapeutique. A un malade ayant une quantité anormale de streptocoques dans les fèces, on fit prendre quatre blancs d'oeufs pendant quelques jours; les streptocoques revinrent à la normale.

Le lysozyme n'a aucune action toxique sur les phagocytes (A comparison of the activities of anti-septics on bacteria and on leucocytes - Royal Society B, volume 96 (1924)).

Par des injections intra-veineuses de blanc d'oeuf pratiquées à des lapins, fut mise en évidence l'augmentation du pouvoir bactéricide du sang.

Il est donc possible, écrivait FLEMING dans "The Lancet" du 28 Juin 1924, qu'en cas d'infection générale par un microbe sensible au lysozyme, l'injection intra-veineuse d'une solution de blanc d'oeuf puisse être efficace.

Malheureusement, il ne devait pas appartenir à Alexander FLEMING d'obtenir le lysozyme cristallisé.

C'est à deux chercheurs de l'Ecole d'Oxford, ROBERTS et ABRAHAM, que devait revenir, en 1937, l'honneur de cette découverte.

Peu après, CHAIN, travaillant, lui aussi, à Oxford, analysait le mécanisme de l'action enzymatique du lysozyme.

Depuis ces travaux de base, d'innombrables recherches ont été effectuées dans tous les pays, et en

particulier en Italie. C'est ainsi que, depuis 1922, plusieurs milliers de communications scientifiques, ainsi que trois symposiums ont été consacrés au lysozyme, vérifiant la phrase prophétique de FLEMING :

"Nous entendrons quelque jour reparler du lysozyme".

CHIMIE DU LYSOZYME

Le lysozyme est une protéine basique, constituée d'une chaîne polypeptidique simple comprenant 129 molécules d'acide-amino (JOLLES).

Nous envisagerons essentiellement le lysozyme purifié du blanc d'oeuf de poule, dont les formes les plus étudiées sont :

- 1- Le lysozyme iso-électrique,
- 2- Le carbonate de lysozyme,
- 3- Le chlorure de lysozyme.

1/- Le lysozyme iso-électrique représente la matière préparée par cristallisation directe de blanc d'oeuf selon le procédé de B. de FEVOLD et ALDERTON et par recristallisation à son pH iso-électrique en présence de 5 % de chlorure de sodium.

2/- Le carbonate de lysozyme constitue également la matière isolée directement et recristallisée par une solution de bicarbonate de soude à 5 %.

3/- Quant au chlorure de lysozyme sel - le plus couramment utilisé -, il est obtenu par le procédé de B. de FEVOLD et ALDERTON recristallisé à pH 4,5 - 5 en présence de 5 % de chlorure de sodium.

COMPOSITION COMPLETE EN AMINO-ACIDES ET FORMULE MOLECULAIRE DU LYSOZYME

Amino-acide	g d'acino-acide libéré par 100 g de protéine				Quantité de résidus des amino-acides par molécule de lysozyme			
	sec. LEWIS et coll. (1950) (1)	sec. C. FROMAGEOT et coll. (1950) (2)	sec. G.L. MILLS (1952) (3)	Valeur occasion- nelle	sec. J.C. LEWIS et coll. (1950) (1)	sec. C. FROMAGEOT et coll. (1950) (2)	sec. G.L. MILLS (1952) (3)	sec. D. DE FONTAI- NE & coll. (1954) (4)
Ac. aspartique	18,2	11,8	13,26		20,4	13	14,64	-
Ac.glutamique	4,32	3,3	4,29		4,36	4	4,28	-
Alanine	5,8	6,1	9,95		9,7	10	16,41	9,9
Arginine	12,7	14,8	12,59	12,4 13,1	10,9	13	10,62	11,0
				13,4 12,9				
Cystine	8,6	8,0	5,66		(4,96)	5	3,46	-
Phényl-alanine	3,12	2,3	2,54		2,82	2	2,26	3,1
Glycine	5,7	5,6	9,37		11,3	11	18,34	11,4
Isoleucine	5,2	6,2	5,46		5,91	7	6,12	6,7
Histidine	1,04	1,05	1,24	1,16	1,00	1	1,17	0,9
Leucine	6,9	7,0	7,22		7,84	8	8,09	7,0
Lysine	5,7	6,0	6,14		5,81	6	6,17	6,1
Méthionine	2,06	2,3	2,34	5,7, 6,03	2,06	2	2,30	2,4
Proline	1,40	1,3	2,15		1,81	2	2,74	2,2
Sérine	6,7	7,2	8,78		9,51	10	12,28	9,4
Tyrosine	3,58	3,8	2,73		2,94	3	2,21	2,8
Thréonine	5,5	5,3	5,66		6,89	7	6,98	7,4
Tryptophane	10,6	8,3	-	6,3 10,2	7,73	6	-	-
Valine	4,8	5,2	8,20		6,11	8	10,29	5,5
								(Cys-S)S
								phe 2
								Gly 11
								Ileu 7
								His 1
								Leu 8
								Lys 6
								Met 2
								Pro 2
								Ser 10
								Tyr 3
								Thr 7
								Try 6
								Val 8

- 1)- J.C. LEWIS, N.S. SNELL, D.J. HIRSCHMANN et H. FRAENKEL-CONRAT : J. Biol. Chem., 186, 23 (1950).
- 2)- C. FROMAGEOT et M. PRIVAT DE GARILHE : Biochim. Biophys. Acta, 4, 509 (1950).
- 3)- G.L. MILLS : Biochem. J., 50, 707 (1952).
- 4)- D. DE FONTAINE et S.W. FOX : J. Am. Chem. Soc., 76, 3701 (1954).
- 5)- J. ROCHE, M. MOURGUE et R. RARET : Bull. Soc. Chim. Biol., 36, 85 (1954).
- 6)- R. MONIER, Y. GENDRON, M. JUTISZ et C. FROMAGEOT : Biochim. Biophys. Acta, 8, 588 (1952).
- 7)- K. SATAKE et J.M. LUCK : Bull. Soc. Chim. Biol., 40, 1743 (1958).
- 8)- E. STEERS et M. G. SEVAG : Anal. Chem., 21, 641 (1949).
- 9)- S. R. DICKMAN et A. L. CROCKETT : J. Biol. Chem., 220, 957 (1956).

COMPOSITION EN AMINO-ACIDES

Les caractéristiques analytiques du lysozyme du blanc d'oeuf sont réunies dans le tableau que nous empruntons à RUNDI.

Parmi les caractéristiques structurales marquantes du lysozyme, on notera :

1- Le contenu élevé en Arginine.

Actuellement, le lysozyme ne contient que 11 résidus de cet amino-acide au lieu de 13, confirmé par LOUTIE et BECKERS en 1956.

2- L'absence de résidu de cystéine.

3- Le contenu élevé en tryptophane.

Le pourcentage en amino-acides basiques totaux est d'environ 21 %, fait qui pousse à admettre que l'intensité de la basicité de la molécule pourrait être renforcée par le contenu modeste en amino-acides bicarboxyliques.

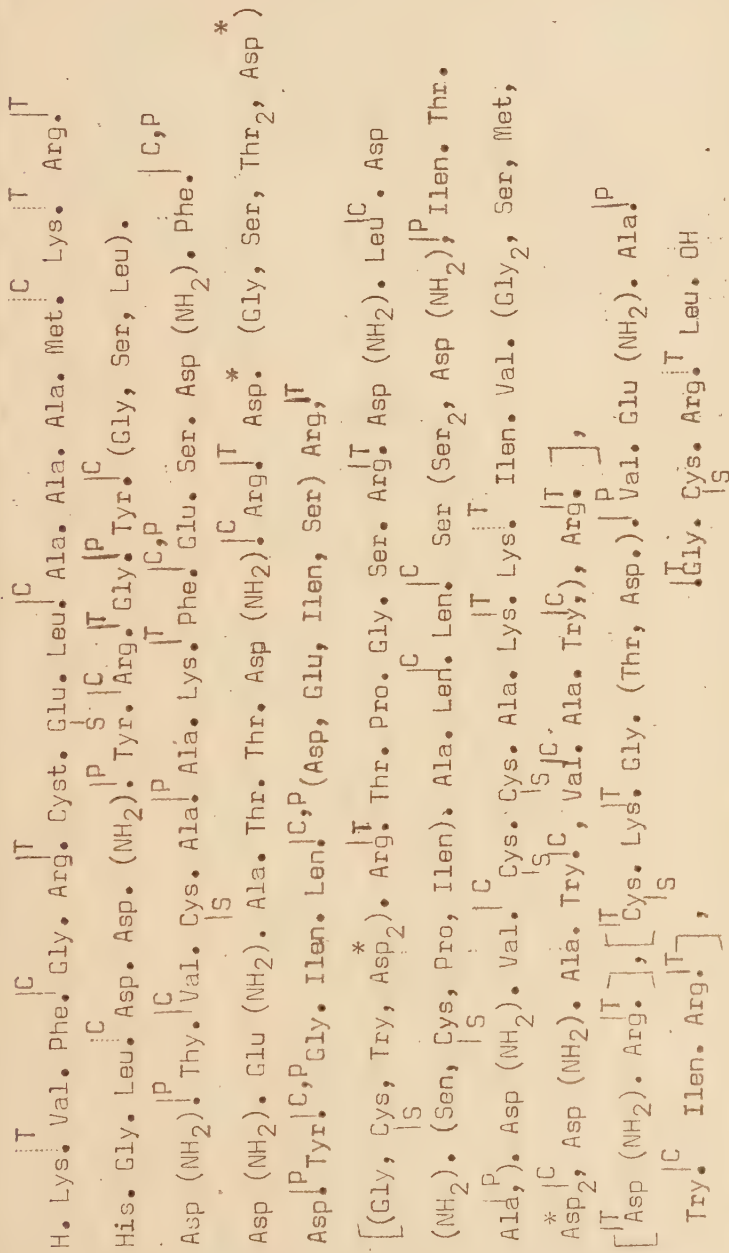
Etude de la séquence des amino-acides dans la molécule du lysozyme de blanc d'oeuf.

L'étude des séquences des amino-acides dans la molécule de lysozyme a fait l'objet de nombreuses recherches. Ces expériences ont été pratiquées en suivant des hydrolyses chimiques ou enzymatiques (pepsine, chymotrypsine, trypsine...), soit sur le lysozyme nature ou dénaturé à la chaleur ou modifié chimiquement.

Les grandes difficultés rencontrées sont surtout dues :

1- au fait qu'environ 1/4 de la molécule de lysozyme dénaturé thermiquement est réfractaire à l'action des enzymes protéolytiques, à la présence

FORMULE PROVISOIRE DU LYSOZYME DE BLANC D'OEUVE DE POULE



* Il n'a pas été déterminé si ces résidus sont amidés ou non.

| Les traits indiquent les coupures provoquées par l'action de la trypsine (T), de la chymotrypsine (C) et de la pepsine (P).

simultanée dans la molécule du résidu de cystéine et de tryptophane.

2- Cependant, actuellement, et grâce à l'Ecole française et en particulier aux travaux de J. JOLLES et P. JOLLES, une formule structurale presque complète de la molécule de lysozyme a pu être établie grâce à l'identification de 120 sur 129 amino-acides.

- Formule que nous reproduisons et extraite du "Bulletin de la Société de Chimie biologique", Tome XLII, n° 11, 1960, pages 1319-1329. (Cf. page 25).

Dimension et poids moléculaire.

- De nombreuses recherches ont admis que les dimensions moléculaires sont inférieures à 30 millimicrons.

- Quant au problème de la même masse moléculaire de lysozyme, il a été affronté par de nombreux chercheurs avec des techniques variées, à la base des valeurs expérimentales trouvées par la composition en amino-acides.

Ces valeurs couramment acceptées oscillent entre 14.700 et 14.900.

, , PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

1- Propriétés cristallographiques.

Les cristaux de chlorure de lysozyme se présentent sous forme de pyramides tétraogonales et de tubes. de premier ordre montrant habituellement une courte pyramide de deuxième ordre. Le cristal incolore est un dodécaèdre rhombique donnant des chiffres d'interférence uni-axiaux (+), l'angle de la face étant de 144 degrés.

2- Son volume spécifique, exprimé en ml/g à 20°,

est de 0,722 expérimentalement, contre un volume théorique calculé d'après la composition en amino-acides de 0,717.

3- Le point iso-électrique.

Le lysozyme se combine avec des constituants de certaines solutions tampons, moyennant un changement de la mobilité électrophorétique.

Le point iso-électrique indiqué par ALDERTON se situe entre 10,5 et 11. Mrs. FROMAGEOT et SCHNEK ont montré que, dans des solutions contenant seulement les ions H^+ , OH^- , Na^+ et Cl^- , le minimum de solubilité du lysozyme se produit entre 10,6 et 10,9 à 15°.

Ces résultats sont en accord avec le fait que le lysozyme est une protéine basique.

STABILITÉ - INACTIVATION - DÉNATURATION DU LYSOZYME

Stabilité -

Le problème de la stabilité du lysozyme à l'état solide et en solution revêt un certain intérêt en lui-même et au point de vue pharmaceutique.

Ainsi, les sels de lysozyme et particulièrement le chlorhydrate de lysozyme sont stables à la température ambiante.

Les solutions aqueuses des sels de lysozyme sont, par contre, moins stables et subissent des modifications physico-chimiques plus ou moins rapides en fonction de la teneur en électrolytes et du pH de la solution, ainsi que de la température et de la durée. Il est reconnu que le lysozyme est très stable en solution pour des pH acides même à la température de 100° ; alors que, pour des pH alcalins, dès que la température s'élève, l'activité de l'enzyme est rapidement et irréversiblement perdue.

D'après les travaux de SHUGAR, de FERNEY et coll., il résulte que, pour une bonne conservation de la stabilité du lysozyme en solution, le pH de celle-ci doit être inférieur à 7. Le pH optima serait de 4,3 pour ces auteurs.

Cependant, selon K. MEYER et coll., l'optima de stabilité serait de pH 6 = 6,5.

D'après les conclusions de JOLLES, tous les lysozymes seraient stables en pH acide et pourraient résister à l'ébullition pendant 3 minutes à pH 4,5. Par contre, ils sont très instables en pH alcalin.

Solubilité -

A côté des données classiques sur la solubilité du lysozyme dans l'eau, les études sur la solubilité du lysozyme en différents solvants ont montré qu'il était soluble dans l'alcool dilué, insoluble dans les solvants organiques. Il a, par ailleurs, été démontré par CATZ que l'enzyme est soluble dans l'acide fluorhydrique et qu'après deux heures de conservation à 0°, on peut le récupérer intact.

Facteurs agissant sur la stabilité et l'activité du lysozyme.

La papaïne, la chymotrypsine, la trypsine ne digèrent pas le lysozyme initial ; la pepsine le digère.

- Le lysozyme est précipité, mais non inactivé par :

- . le chloroforme,
- . l'éther,
- . l'acétone,
- . l'alcool,
- . le toluène.

- De faibles concentrations de NaCl sont favorables à la stabilité de l'enzyme. Il en est de même pour le KI, le KCl et le citrate de soude ; de faibles concentrations de ces sels sont favorables à la stabi-

lité de l'enzyme, la concentration optimale se trouvant comprise entre 0,5, et 0,9 %.

- Dans les milieux hydrocarbonés, dextrine, maltose, lévulose, saccharose, l'enzyme demeure stable.

- La peptone, à des concentrations de 0,5 à 5 %, n'a aucun effet sur la stabilité, mais a une action renforçante sur l'activité de l'enzyme, de même que le glyocolle augmente cette activité.

- L'urée et l'examéthylène tétramine n'ont aucun effet.

- En solution aqueuse, le lysozyme perd progressivement sa stabilité pour une température maintenue à 60°. Ainsi, pour FLEMING et ALLISON, le lysozyme et la ptyaline disparaîtraient en même temps de la salive au cours de l'élévation de la température.

- De même, de nombreuses substances sont capables d'absorber le lysozyme. Tels sont la bentonite, le kaolin.

Certains, comme la bentonite, sont couramment employés pour isoler l'enzyme de l'albumine de l'oeuf. Cette propriété est utilisée pour la chromatographie sur colonne.

- Le lysozyme, par ailleurs, ne peut franchir les membranes de colloïdions, de parchemin.

Il est, par contre, filtrable en solution aqueuse acide, à condition que le filtre soit saturé par une certaine quantité de lysozyme retenu par absorption.

- Le lysozyme est absorbable par des filtres de papier, de porcelaine, de cellulose, la terre d'infusoires, le kaolin, l'hydroxyde d'alumine, l'acide salicilique, la plupart des colloïdes électro-négatifs ; ce qui entraîne à penser que le lysozyme est un colloïde électro-positif.

- Enfin, signalons que le lysozyme est dialysable à travers les membranes de cellophane, comme l'ont montré FRAENKEL et coll., ce que SHUGAR et CRAIG ont confirmé en précisant que la dialyse à température ambiante, pendant plusieurs jours, ne modifiait pas l'activité de l'enzyme.

Inactivation - Dénaturation.

Bien qu'étant un enzyme stable à la chaleur, le lysozyme peut être dénaturé à l'état sec et par des températures supérieures à 100°. La vitesse de dénaturation du lysozyme en solution, en fonction du pH et de la température, a été étudiée par BERGOCK et WARNER, en 1959.

Mais nous retiendrons qu'en solution aqueuse, si le pH est proche de la neutralité, le lysozyme est progressivement dénaturé pour des températures supérieures à 70°.

La dénaturation du lysozyme par l'urée est une méthode couramment employée. Il s'agit d'un processus réversible particulièrement étudié par DICKMANN.

- A l'opposé, la dénaturation par le chlorhydrate de guanidine et par le lauryl sulfate sodique est irréversible.

- Le lysozyme est absorbé, et de façon souvent irréversible, par les lipides.

- La bile et les fortes concentrations de chlorure de sodium ralentissent son action.

- Les sels de métaux lourds, en particulier le sulfate de cuivre, produisent une inhibition totale, privilège qu'ont également la lécithine, le thymol ; quant à l'acide sulfathiazole diaso-symétrique carbamide 2R, il supprime totalement l'action lytique de l'enzyme sur le *Micrococcus lysodeikticus*.

- Enfin, les antiseptiques allogénés, tel l'iode, dénaturent facilement le lysozyme.

- Les solutions d'un sel de lysozyme sont dénaturés par les rayons U.V., action qui dépend de la concentration des protéines accompagnant l'enzyme (HALLAUER), ce qui corrobore le fait que les solutions de blanc d'oeuf sont d'autant plus résistantes aux U.V. que la concentration en albumine est plus élevée.

- Le lysozyme apparaît plus stable dans les systèmes biologiques. Les expériences de BALESTRA démontrent, en effet, que les rayons U.V. et I.R. n'apportent pas de changement dans le lysozyme salivaire.

- De même, les travaux de GUIZMAN, puis de BARON et Coll., en 1955, ont montré que l'action des R.X. sur des solutions de lysozyme entraînait une diminution de l'activité biologique due à une altération oxydante sur les amino-acides aromatiques.

DIFFERENTS TYPES DE LYSOZYMES

Si le lysozyme du blanc d'oeuf de poule est le plus étudié, il n'est pas le seul. Aussi, devons-nous parler des lysozymes plutôt que du lysozyme. Les principales substances lyso-semblables sont :

1- La leucine et l'endoleucine, obtenues par excitation des leucocytes vivants ou extraits des leucocytes morts (PETTERSON, 1905).

2- La plaquine, substance identifiée par AMANO et coll. dans les plaquettes du sang.

3- La protéine lysante II ou lysozyme de rate de lapin. JOLLES et FROMAGEOT (1953) ont montré que l'on pouvait isoler de la rate de lapin l'existence

de deux protéines "lysantes", dont l'une représentant 83 % du total a été obtenue à l'état cristallisé. C'est une protéine très voisine du lysozyme du blanc d'oeuf. Elle a un poids moléculaire voisin de 14.480. Elle a les mêmes résidus N et C terminaux (JOLLES - FROMAGEOT, 1954).

4- Le lysozyme de rate de chien : isolé par FROMAGEOT et JOLLES, sa formule moléculaire a été établie par P. JOLLES, en 1959. Son poids moléculaire est proche de celui du blanc d'oeuf : 15.230.

5- Le lysozyme de rein de chien : deux composés de nature lysozymique ont été isolés par chromatographie (JOLLES et FROMAGEOT, 1956-58).

6- Le lysozyme de rein de rat : a été isolé par LITVACK et coll. en 1956. Sa mobilité électrophorétique est inférieure à celle du lysozyme.

7- Le lysozyme de Carica papaya.

FLEMING avait remarqué que certains tissus végétaux contenaient du lysozyme. K. MEYER et coll. observèrent que certaines protéines végétales comme la papaïne présentaient une activité lysozymique. L'étude du lysozyme du Carica papaya a été faite, en 1958, par SCHMITT.

Les caractéristiques des lysozymes d'oeuf, de rate de chien, de rate de lapin et de Carica papaya sont résumées dans les deux tableaux suivants, que nous empruntons à l'article de RUNDI.

	Lysozyme d'oeuf	Lysozyme de rate de chien	Lysozyme de rate de lapin	Lysozyme
Poids moléculaire	14.700	15.230	14.480	24.300
Azote total	18,6 %	18,2 %	17,7 %	17,2 %
Soufre total	2,52 %	1,68 - 2,10 %	2,65 %	1,88 %
Point iso- électrique	10,5 - 4			
pH optimal de l'activité lytique	6,2	6,2	6,2	4,65
Amino-acide N terminal	Lysine	Lysine	Lysine	Glycine
Amino-acide C terminal	Leycine	Leycine	Leycine	
Activité lyti- que comparée	100	200		20

AMINO- ACIDES	NOMBRE de RESIDUS des AMINO-ACIDES par MOLECULE			
	Lysozyme d'oeuf	Lysozyme de rate de chien	Lysozyme de rate de lapin	Lysozyme de Carica Papaya
Acide aspartique	13	18	20	22
Acide glutamique	4	10	11	11
Alanine	10	15	13	21
Arginine	11	8	6	13
Cystine	5	3 - 4	5	4
Phénylalanine	2	3	3	12
Glycine	11	10	11	26
Isoleucine	7	5	7	11
Histidine	1	1	1	3
Leucine	8	9	10	12
Lysine	6	8	6	10
Méthionine	2	2	2	4
Proline	2	8	5	18
Sérine	10	9	10	16
Tyrosine	3	3	3	13
Thréonine	7	7	7	13
Tryptophane	6	6	2	7
Valine	8	9	6	8

Le lysozyme de Bacillus subtilis.

Le principe lysozymique a été étudié par KAUFMANN et BAUER, RICHMOND..

Déjà, NICOLLE, en 1907, avait remarqué la présence "lytique" dans le Bacillus subtilis.

Lysozyme du Staphylocoque doré 524.

RICHMOND, en 1959, en a isolé un enzyme se comportant exactement comme le lysozyme du blanc d'oeuf.

"EN CONCLUSION, nous rappellerons que, dans les mêmes conditions d'essai (lyse d'une suspension de Micrococcus lysodeikticus au pH optimum), JOLLES a montré que le lysozyme de blanc d'oeuf de poule est aussi actif que le lysozyme de rate de lapin, mais seulement moitié moins actif que le lysozyme de rate de chien. Les lysozymes provenant de Carica papaya et de Bacillus subtilis ont seulement une activité égale au 1/5^{me} de celle du lysozyme de poule.

Ainsi, comme le font remarquer P. JOLLES et J. JOLLES, les lysozymes forment une famille d'enzymes qui ont des compositions différentes en acides aminés et, par suite, des constitutions différentes.

Ils sont responsables d'une activité biologique qualitativement semblable, mais quantitativement différente.

ACTION ENZYMATIQUE DU LYSOZYME

Les travaux de MEYER, PALMER, THOMPSON, KARAZO et d'autres ont montré que le lysozyme n'avait aucune activité enzymatique comparable à celle des :

- protéases,
- kinases,
- amylases,
- lipases,
- phosphatases.

Les travaux de Karl MEYER et CHAIN, dès 1936, avaient laissé entrevoir que le substrat spécifique du lysozyme était un constituant muco-polysaccharidique.

De 1955 à 1959, des biochimistes tels que M. R. J. SALTON, G.S. CUNNIN, HARRIS, PERKINS et A.J. ROGER, précisant la structure de la paroi bactérienne, montrent qu'elle contient un mucopeptide qui peut être assimilé au corps muco-polysaccharidique de K. MEYER. E. SCHRITTH et K. KRISH parvinrent alors, et en partant du "substrat" purifié d'extrait de *Micrococcus lysodeikticus*, à établir que le lysozyme est une muco-polysaccharidase.

L'attaque des mucopeptides libère deux sortes de produits, les uns dialysables, les autres non, les produits non dialysables ayant des poids moléculaires compris de 10 à 20.000, ces produits ayant en commun la propriété de donner la réaction des acétylglucosamines.

Quant aux produits dialysables, le plus important est un disaccharide formé d'une molécule d'acétylglucosamine et d'une molécule d'acide muranique.

Cependant, le point d'attaque de l'enzyme sur le mucopolypeptide reste problématique.

Cependant, il ne semble pas que l'enzyme agisse au niveau des groupements NH, car l'action du lysozyme persiste après blocage de la fonction par le dinitrofluorobenzène.

Il ne semble pas non plus que le lysozyme agisse au niveau des groupements acides de l'acide diamino-pimélique, cet acide ne se trouvant pas

dans les produits de clivage de l'enzyme.

Il semble, par contre, que l'action de l'enzyme se fasse au niveau de l'acide muratique, car tous les produits de dégradation du muco-peptide contiennent de l'acide muratique ; de plus, l'action est possible du fait que l'un des corps est acide, l'autre basique.

Comme enzyme, le lysozyme mérite d'être rapproché des amylases, des hyarulonidases, des neuraminidases.

Cependant, comme l'a dit JOLLES, on sait beaucoup moins de choses sur l'action enzymatique des lysozymes que sur leur composition en acides aminés et leurs liaisons.

ACTION DU LYSOZYME SUR LES BACTÉRIES

Lorsqu'on additionne à une suspension de microbes dans le sérum physiologique, une solution de lysozyme, on peut observer, d'après A. DELAUNAY, trois éventualités :

1/- Dans la première éventualité, les microbes se trouvent rapidement et complètement détruits ; leur lyse est totale, le plus souvent très rapide ; le tube, opacifié par la présence microbienne, retrouve sa limpidité première.

Telle est l'action du lysozyme sur *Micrococcus lysodeikticus* ; mais cette éventualité est rare. Elle se produit pour des sarcines, groupe auquel appartient le *Micrococcus lysodeikticus*, et pour des espèces du genre *Bacillus*, comme le *Bacillus subtilis*.

Le nombre des germes capables d'être attaqués

par le lysozyme peut être notablement augmenté par le recours à différentes techniques. Ainsi, on peut provoquer une lyse en alcalinisant à pH 12 le milieu liquide acide où d'abord ont été maintenus les germes au contact du lysozyme. Il est devenu clair que l'Alcali clarifie une suspension bactérienne, seulement après que le lysozyme ait endommagé la cloison cellulaire. D'ailleurs, quel que soit l'alcali employé, la réaction est identique. C'est le phénomène de NAKAMURA, particulièrement évident avec des staphylocoques et certaines bactéries Gram négatif (WELL, 1948).

L'utilisation de germes qui, dans un premier temps, ont été traités par la chaleur, ou l'acétone (ceci vaut surtout pour les germes Gram -), en obligeant la réaction à se dérouler (Technique de REPASKE) dans un tampon trihydroxyaminométhane de pH 8 en présence d'acide éthylène diamine tétra-acétique, produit connu sous le nom de "Versène", on peut, dans ces conditions, obtenir la lyse :

- d'*Escherichia coli*,
- de *Pseudomonas aeruginosa*,
- d'*Azobacter vinelandi*.

Enfin, en traitant les bactéries par la résine échangeuse de cations Dowex 50.

Dans tous les cas, la lyse finale peut être produite par une quantité faible de lysozyme.

2/- Dans une seconde éventualité, quels que soient les artifices mis en oeuvre, la lyse microbienne ne se produit pas et fait place à une agglutination massive des germes, principalement en présence d'une forte quantité de lysozyme.

3/- Dans une troisième et dernière éventualité, celle-ci se manifeste au mieux pour une quantité relativement faible de lysozyme, quand on opère dans un milieu à pression osmotique élevée, ce qu'on peut réaliser par l'adjonction de saccharose. Il s'a-

git d'un épiphénomène. La bactérie (étude faite sur *Bacille megathérium*) se modifie, perd sa forme de bâtonnet pour en prendre une arrondie. A ces formes rendues anormales, le biologiste américain WEIBULL a donné le nom de protoplaste.

- L'action du lysozyme, illustrée par ces trois éventualités, se réduit en fait à la modification de la paroi bactérienne.

Cette paroi bactérienne est constituée par différentes substances : des protéines, des glucides, des lipides et surtout un mucopeptide. C'est sur ce dernier qu'agit le lysozyme. L'action du lysozyme est double : tantôt l'enzyme agit uniquement en fonction de sa nature polypeptidique, tantôt par son pouvoir enzymatique propre (L. COLLOBER a insisté sur ce double aspect, l'un spécifique, l'autre non).

- Par sa nature polypeptidique basique, il possède les propriétés des corps de constitution analogue : polypeptides naturels ou synthétiques, protamines et histones. Pour cette raison, il a le pouvoir de se combiner aux substances acides : acides nucléiques, ovalbumine, polysaccharide, mucopeptide.

Dans ces cas, la combinaison est de nature électrostatique. La charge électrique de la surface bactérienne se trouve neutralisée et la suspension préparée cesse d'être homogène ; une agglutination se produit. Ainsi, s'explique la deuxième éventualité, si ce phénomène est banal. Son importance est grande, car les bactéries ainsi recouvertes "étouffent". C'est ainsi que TETI et FALCONI ont montré que l'addition de lysozyme à une suspension d'HEBERT provoque un abaissement de 50 % de l'activité respiratoire de la bactérie.

- Enfin, par son action enzymatique, nous avons vu que le lysozyme est une mucopolysaccharidase, c'est-à-dire un enzyme hydrolysant les mucopolysaccharides, grosses molécules constituées de chaînes de

sucres aminés. L'enzyme les fragmente en leur partie constituante

C'est par cette action enzymatique que le lysozyme agit sur la plupart des germes Gram positif, leur paroi étant essentiellement constituée de mucopolysaccharides.

PHARMACOLOGIE DU LYSOZYME

Toxicité.

Le lysozyme n'a aucune toxicité, quoique la DL₅₀ n'ait pas été déterminée. Les animaux de laboratoire : chien, lapin, cobaye, rats, souris, en tolèrent sans aucun inconvénient des doses élevées :

150 mg/kg par voie intra-veineuse chez le
chien, le cobaye, le lapin ;

200 mg/kg par voie musculaire ;

1 g/kg pour le rat et la souris.

La toxicité chronique est également très faible, puisque l'administration par voie péritonéale de 100 mg/kg pendant 20 jours ne permet l'observation d'aucun phénomène toxique. De même, GIALANONI GRASSI a établi que sur organes isolés, des concentrations élevées de lysozyme n'entraînaient aucune modification au point de vue réactivité.

Les expériences pratiquées par le Dr. DUBOIS-PREVOST en laboratoire, à l'Hôpital Bichat, confirment ces travaux. Ainsi, a-t-il pu noter, sur le rat de laboratoire, que :

- L'ingestion quotidienne de 100 mg de lysozyme par des rats dont le poids moyen est de 100 g, pendant une période de trois mois, n'a provoqué aucun trouble ;

- L'ingestion de petites doses de lysozyme :

(300 γ par jour et par rat), pendant un an, n'a pas provoqué d'intoxication par doses cumulatives.

- Une recherche systématique d'une sensibilisation éventuelle de ces rats au lysozyme a été entreprise.

- Les contrôles, au nombre de 60, pratiqués à l'aide d'injections sous-cutanées au défaut de l'épaule, avec une solution de lysozyme à la concentration de 10 γ /g de poids des rats, n'a provoqué ni choc ni réaction à aucun moment.

- Dans les contrôles pratiqués chez l'homme, il a été possible de faire absorber par voie orale 300 mg par jour de lysozyme pendant 8 jours, sans provoquer aucun trouble.

- Le taux sanguin de lysozyme augmente notablement à la suite de l'administration de 25 à 50 mg, et cela durant 3 heures.

Activité favorisant l'hémostase.

L'action favorisante du lysozyme sur l'hémostase a été étudiée par de nombreux auteurs in vitro et in vivo. VIOLLE a signalé, en 1952 et en 1953, que l'administration par voie parentérale et par voie orale assure un raccourcissement sensible du temps de saignement et du temps de coagulation, ceci après quelques heures et s'étendant pendant un laps de temps de plusieurs heures.

- Les mécanismes d'action apparaissent divers, dans ces deux conditions d'expérience.

In vitro, l'action du lysozyme sur le complexe prothrombique (allongement du temps de Quick) est d'interprétation douteuse.

- L'action du lysozyme, dans la deuxième phase de la coagulation, pourrait se rapporter à une action accélérant la fibrinogénèse, plutôt qu'à une action

thrombinomimétique.

- Cependant, in vitro, l'augmentation du lysozyme au-delà de certaines limites a permis d'observer une action anticoagulante.

De même, l'interférence entre lysozyme et réparine peut jouer un rôle non seulement in vitro mais aussi in vivo. Pour PERUGINIE, cette interférence serait plus complexe que ne le laissent prévoir les simples rapports de constitutions stéréochimiques.

- Il est à noter que la dénaturation thermique du lysozyme comporte une perte de son activité pro-coagulante, ce qui conduit à admettre un rapport entre l'activité enzymatique et l'activité coagulante.

Lysozyme et tractus digestif.

- La découverte, en 1947, par MEYER et ses collaborateurs, d'une augmentation dans la concentration de lysozyme dans le suc gastrique des malades porteurs d'ulcères avait fait admettre, en manière d'hypothèse, son rôle possible dans la pathogénie de la maladie. Depuis, les travaux de MEADOWS et LEVINGSON, de GLASS et SANGIORGI ont démontré que le lysozyme ne joue aucun rôle dans la genèse de l'ulcère. Il est hors de doute, actuellement, que, dans le tractus digestif des mammifères, le lysozyme n'entraîne aucune mucolyse.

- L'augmentation de l'enzyme dans le suc gastrique des malades ulcéreux doit donc être considérée comme un processus secondaire. On admet que, dans ce cas, le lysozyme a une double action. Il agirait à la fois comme substance antibactérienne protégeant l'ulcère contre une surinfection et, d'autre part, comme substance antiphlogistique.

Action antiphlogistique du lysozyme.

CASELLI et ARDOINO ont montré que le lysozyme a

une action antiphlogistique. D'après ces auteurs, le lysozyme, substance de nature basique, neutraliserait des substances de nature acide prenant naissance dans les processus infectieux. Il se formerait, entre le lysozyme et les protéines anioniques, un complexe insoluble. En fait, on admet qu'il s'agit d'une action indirecte par l'intermédiaire du couple hypophyso-surrénalien.

Activité favorisant les processus de régénération et de cicatrisation.

Question étudiée par LAZZERINI et MARANGONI, qui démontrent l'action favorable du lysozyme sur la cicatrisation des blessures par avulsions dentaires.

VERDOUX et VALENTE ont démontré une formation plus facile de la matière protéique du cal sous l'action du lysozyme, en cas de fracture.

FRANCESCONI et RESTI ont étudié l'action du lysozyme sur les plaies variqueuses et rattachent l'action détergente du lysozyme à une action fibrinolytique de l'enzyme qui serait, selon SCOLARI, plus sélective et moins incisive que celle de la streptokinase et de la streptodornase.

EN CONCLUSION, le lysozyme de FLEMING apparaît comme un corps dépourvu de toxicité, non allergène, antibactérien, antiviral, élément naturel de défense de l'organisme dont les possibilités thérapeutiques semblent être immenses. Nous allons, dans cet ordre d'idées, montrer son intérêt dans certains aspects diététique et anti-viral.

LE LYSOZYME EN DIÉTÉTIQUE

I- LE LAIT LYSOZYME.

= Le lait humain contient du lysozyme à des concentrations variables. Les divers échantillons que le Dr. DUBOIS-PREVOST a titrés au laboratoire de l'Hôpital Bichat présentaient des concentrations comprises entre 30 et 300 γ /ml, avec une fréquence moyenne de 100 γ /ml.

Or, d'après JOLLES, "le lysozyme du lait humain, comme tous les lysozymes examinés antérieurement, est très stable à un pH acide ; il résiste jusqu'à 100° C pendant 3 minutes à pH 4,5 sans perte notable d'activité ; cependant, il est instable à un pH alcalin. A pH 7,5 , il se produit une perte d'activité de 30 % après une minute à 100° C. Si l'activité spécifique est, par définition, 1 pour le lysozyme du blanc d'oeuf de poule, il est d'environ 2 pour le lysozyme du lait humain.

"Son poids moléculaire est approximativement de 15.000 (expérience faite avec des membranes de cellophane calibrée). Les premiers résultats concernant la composition quantitative en amino-acide indiquent que ce lysozyme n'est pas identique au lysozyme du blanc d'oeuf de poule.

"De toutes façons, le nouvel enzyme lytique est un lysozyme ; c'est une protéine basique de poids moléculaire proche de 15.000, stable à un pH acide, instable à un pH alcalin actif contre des suspensions de *Micrococcus lysodeikticus* et libérant,

par son action sur un substrat approprié, des composés qu'on peut détecter par des réactifs réduisant les sucres et N acétyl Hexosamines".

= Les études sur le lait de vache ont montré qu'il ne contient pas de lysozyme. Ainsi, les biologistes et les pédiatres ont-ils été amenés à introduire du lysozyme dans du lait de vache pour l'humaniser.

Les travaux de l'Ecole italienne sont nombreux sur ce sujet, en particulier ceux de SCHWAZTIENE, de ABEYA, CAVALERI.

= Les études sur l'introduction du lysozyme en concentration optimale dans le lait de vache montrent que son action est triple.

1/- Il facilite la digestion et l'assimilation du lait.

Ainsi, le coagulum de caséine du lait lysozymé est plus fin et mieux dispersé que le coagulum de caséine du lait de vache sans lysozyme ; de ce fait, la digestion pepsique est facilitée, ce qui conditionne par la suite une action plus profonde des ferments protéolytiques et par la suite une assimilation plus facile des amino-acides des hydrates de carbone et des lipides. Ce lait aura donc une action favorable sur la croissance du prématuré et du nourrisson.

2/- L'adjonction de lysozyme au lait a une action importante sur la flore intestinale du nourrisson.

Les enfants nourris au sein doivent au lysozyme du colostrum et du lait maternel l'entretien d'une prédominance en lacto bacillus bifidus dans la flore intestinale. Le lysozyme agissant par son action muco-saccharolytique sur les mucopolysaccharides des protéines du lait, les transforme en facteur bifidogène (acétylglucosamines). Alors que

l'alimentation au lait de vache non lysozymé modifie profondément la flore intestinale, avec prédominance de la flore protéolytique entraînant une putréfaction alcaline par production d'ammoniaque et d'indol.

3/- Le lysozyme entraînerait une diminution accentuée de la morbidité infectieuse de l'enfant par son pouvoir antibactérien, antiviral et par renforcement de la protection par la properdine, les γ -globulines et agglutinines. Il semble que le lysozyme joue un rôle important dans ce que J. LEVESQUE appelle le pouvoir neurophylactique du lait maternel.

= Avant l'étude du lait lysozymé en clinique, le Dr. DUBOIS-PREVOST a pratiqué une recherche expérimentale sur le rat de laboratoire, dont les résultats peuvent se résumer de la façon suivante :

a- Le lysozyme favorise un accroissement pondéral régulier.

b- Les groupes d'animaux soumis à l'alimentation lysozymée, dans des périodes de temps variables de 15 jours, 1 mois, 2 mois, 3 mois et un an, ont échappé à toute infection bactérienne et virale, et ont présenté un état sanitaire excellent pendant toute la durée de l'expérimentation. L'étude de la concentration sérique en substances lytiques montre que celle-ci reste normale par rapport aux témoins, et se situe entre 6 et 8 γ /ml.

c- Dans le groupe consommant de l'eau lysozymée, la concentration sérique en substances lytiques des mâles (8 γ /ml) est légèrement plus élevée que celle des femelles qui reste voisine de 6 γ /ml.

d- Par contre, lorsque les animaux consomment du lait ordinaire et du lait lysozymé, la concentration sérique en substances lytiques des femelles devient voisine de 10 γ /ml, - chiffre sensiblement plus élevé que celui des mâles qui demeure voisin de 8 γ /ml.-

e- Le contrôle de sensibilisation par injection de lysozyme en solution 10 %/g de poids n'a jamais entraîné ni choc ni réaction locale, dans les 60 contrôles pratiqués par le Dr. DUBOIS-PREVOST.

f- En partant de ces faits, des essais cliniques ont été effectués dans des services de pédiatrie de la région parisienne, sous la direction du Docteur MARTINETTI.

g- Le résumé de ces observations est rapporté ci-dessous.

°
° °

ESSAIS CLINIQUES DU LAIT LYSOZYME

= OBSERVATION N° 1 :

Jacqueline : 8 mois. Toxicose, rachitisme.

À partir du moment où l'enfant est mise au lysozyme, la courbe de poids est excellente. Elle passe de 5 kg.575, à 6 kg.200 en 8 jours.

= OBSERVATION N° 2 :

Thierry : prématuré. Hémorragie méningée et ictère hémolytique. Cet enfant était d'abord au lait de femme et au babeurre ; il prenait du poids convenablement. Il a ensuite été réalimenté au lait lysozymé : courbe de poids excellente. Il prend 300 g. en 9 jours.

= OBSERVATION N° 3 :

Véronique : 3 mois. Pyo-pneumothorax par staphylococcie bulbeuse. L'enfant était d'abord au pennac.

Elle est mise ensuite au lait lysozymé. Dans l'ensemble, bon résultat. Par la suite, l'enfant est remise à un lait désodé à cause de son oedème pulmonaire. Quand elle est remise au lait lysozymé, elle pèse 6 kg.250. Elle prend 400 g. en 6 jours et sort en excellent état.

= OBSERVATION N° 4 :

Patricia : Toxicose par coup de chaleur. Cette enfant garde longtemps des selles très liquides et n'est mise au lait lysozymé qu'au bout d'un mois. Elle avait une mauvaise courbe de poids et était "tombée" de 5 kg.900 à 5 kg.550.

Elle passe de 5 kg.550 à 6 kg.400 en 3 semaines.

= OBSERVATION N° 5 :

Patricia : Cardiopathie congénitale décompensée, communication interventriculaire et inversion de l'aorte et de l'artère pulmonaire. Cette enfant est mise d'abord au lait désodé. Courbe de poids stationnaire. Elle est mise ensuite au lait lysozymé. Elle passe de 2 kg.700 à 3 kg.200 en un mois.

Elle est remise à un lait normal et continue à prendre du poids.

Elle meurt d'insuffisance cardiaque. (Il faut tenir compte, ici, d'une prise de poids par rétention hydro-saline).

= OBSERVATION N° 6 :

Francine : Toxicose néo-natale, secondaire à une hémorragie méningée.

Cette enfant est mise au lait lysozymé à la réalimentation. Courbe de poids excellente. Elle passe de 2 kg.300 à 3 kg.200 en un mois.

= OBSERVATION N° 7 :

Gilles : Ayant eu une césarienne pour souffrance

foetale, est mis d'emblée au lait lysozymé. Courbe de poids excellente.

Poids de naissance : 2 kg.750.

Poids minimum au 3me jour : 2 kg.450.

Poids à la sortie, au 20me jour : 3 kg.

= OBSERVATION N° 8 :

Christian : Nouveau-né. Incompatibilité sanguine avec bilirubine indirecte à 188 mg ayant nécessité une exsanguino-transfusion.

L'enfant rentre dans le service à l'âge de 4 jours. Il est somnolent. Alimenté avec un lait du commerce, il ne prend pas de poids et passe en 9 jours de 2 kg.775 à 2 kg.650.

Il est mis au lait lysozymé et immédiatement il prend du poids. En 11 jours, il passe de 2 kg.650 à 3 kg.050. Résultat remarquable.

Coprocultures toujours négatives.

= OBSERVATION N° 9 :

Philippe : Prématuré. Hémorragie par avitaminose K, vomissements avec hypertension du L.C.R..

Après une prise de poids normale, l'enfant est sorti trop tôt par sa mère.

Il revient à 25 jours. Il a perdu 200 g. en 5 jours. Il est à 2 kg.400.

L'enfant est mis au bibeurre : courbe de poids stationnaire. Il est alors réalimenté au lait lysozymé : courbe de poids excellente et régulière.

L'enfant passe de 2 kg.060 à 3 kg.240 en 28 jours. Résultat excellent.

Coprocultures toujours négatives.

= OBSERVATION N° 10 :

Philippe : Nouveau-né. Césarienne itérative en raison des antécédents maternels. L'enfant doit être réanimé quelques minutes.

A l'examen, il est mou, mais il a ses réflexes.

A la P.L., hémorragie méningée isolée. Par ailleurs, cordon infecté. L'enfant est mis d'emblée au lait lysozymé : il fait une bronchio-alvéolite intercurrente virale avec oedème pulmonaire et ne prend pas de poids pendant 10 jours. Puis, cet épisode terminé, il passe de 2 kg.900 à 3 kg.400 en 20 jours et sort en excellent état.

Coprocultures toujours négatives.

= OBSERVATION N° 11 :

Hervé : Nouveau-né. Signe de souffrance fœtale à la fin de la grossesse (bruits du coeur accélérés). A la naissance, enfant cyanosé qui gémit. A la P.L., hémorragie méningée. Escarre à la cuisse gauche, liée à une piqûre faite en maternité. L'enfant est, au début, au lait en poudre ; il fait une bronchio-alvéolite intercurrente virale et perd du poids. Il tombe à 2 kg.700 et, ayant une intolérance gastro-intestinale absolue, il doit être perfusé.

Il est mis ensuite au lait lysozymé.

Il prend 300 g. en 1 semaine et sort en bon état. Coprocultures toujours négatives.

= OBSERVATION N° 12 :

Patricia : 8 mois. Bronchio-alvéolite ayant entraîné une déshydratation : après une période de perte de poids, pendant laquelle l'enfant est à la carotte et au babeurre, rechute de sa pneumopathie avec otite. L'enfant est mis au lait lysozymé. La courbe de poids n'est pas extraordinaire. Cependant, après avoir pris 100 g en 10 jours, l'enfant est en excellent état général et sort en bon état.

Coprocultures toujours négatives.

= OBSERVATION N° 13 :

Alain : 40 jours. Enfant prématuré (7 mois $\frac{1}{2}$). N'ayant pas été hospitalisé, on ne connaît pas le poids de naissance. A 40 jours, il pèse 2 kg.050 et

son aspect physique (notamment l'absence de pannicule adipeux) correspond au tableau de l'athrepsie des auteurs classiques.

L'enfant est mis pendant quelques jours au lait de femme et au babeurre. Il passe de 2 kg.050 à 2 kg.700 en l'espace de 20 jours.

Le régime précédent est alors relayé par le lait lysozymé. L'enfant passe de 2 kg.700 à 3 kg.300 en 12 jours. Excellent résultat.

Coprocultures toujours négatives.

= OBSERVATION N° 14 :

Philippe : Grippe avec déshydratation secondairement compliquée d'état toxique par foyer pulmonaire, otite staphylococcique et intolérance gastro-intestinale. Pendant l'évolution, l'enfant présente donc des hauts et des bas, en raison de ses incidents intercurrents déjà énumérés.

Il pèse 7 kg.650 après trois semaines d'hospitalisation, alors qu'il pesait 8 kg.100 à l'arrivée. Entre temps, il avait été dénudé et perfusé. L'enfant est mis alors au lait lysozymé. Il n'est plus infecté mais a encore énormément de glaires au lavage d'estomac.

La courbe de poids est bonne : 150 g en 6 jours. L'appétit revient et l'enfant sort donc en excellent état.

Coprocultures toujours négatives.

= OBSERVATION N° 15 :

Jean-Louis : Prématuro débile ayant fait une hémorragie méningée. Après des hauts et des bas, la courbe de poids se stabilise à 2 kg.500.

L'enfant a une diarrhée à 127 Bg. Il est mis à la Colimycine et à la Polymixine. Il est amélioré momentanément et passe à 2 kg.600, puis redescend à 2 kg.500.

L'enfant est alors mis au lait lysozymé sans antibiotique. La courbe de poids est immédiatement

améliorée : 450 g en une semaine. Il sort en excellent état.

= OBSERVATION N° 16 :

Pascal : Forcés à la naissance, suivi de diarrhée, de perte de poids importante ; hémorragie méningée et virose des voies aériennes.

L'enfant est mis d'emblée au lait lysozymé. Sa courbe de poids est bonne. Il passe de 3 kg.600 à 3 kg.900 en 10 jours.

Il ne reçoit pas d'antibiotique et sa coproculture reste négative.

= OBSERVATION N° 17 :

Bernard : Hémorragie méningée. Présentation par le siège. L'enfant rentre dans le service à 9 jours pour une diarrhée à 127 Bg.

Mis sous Colimycine et au lait lysozymé. Courbe de poids assez bonne. Disparition des troubles digestifs.

L'enfant passe de 2 kg.650 à 2 kg.800 en 10 jours.

Il sort en bon état et sa coproculture reste négative.

= OBSERVATION N° 18 :

Géliali : 5 mois. Enfant entré pour un état de déshydratation secondaire à une bronchio-alvéolite grippale. Chez cet enfant hypotrophique et rachitique, la courbe de poids, bien qu'irrégulière, est bonne dans l'ensemble. Le bébé étant voisin d'un enfant atteint d'un colibacille 127 Bg, attrape ce colibacille, mais semble très bien le supporter. Il se comporte comme un porteur de germe simple.

Il passe de 3 kg.550 à 5 kg. en 15 jours.

Il sort en excellent état.

= OBSERVATION N° 19 :

Patrice : 3 mois. Entré pour diarrhée à 127 Bg. L'enfant est mis sous colimycine et au lait lysozymé. Sa diarrhée disparaît rapidement. Sa coproculture est négative en quelques jours. Il passe de 5 kg. à 5 kg.200 en 10 jours.

Il sort en bon état.

Il est difficile de dire, évidemment, quelle est la part respective de la colimycine et du lysozyme dans le succès thérapeutique.

= OBSERVATION N° 20 :

Yacif : 3 mois $\frac{1}{2}$. Enfant entré pour détresse respiratoire et ayant secondairement présenté une diarrhée à 127 Bg.

Sous l'influence des antibiotiques, l'enfant ébauche une prise de poids. Il semble cependant que la courbe de poids soit plus satisfaisante après adjonction du lysozyme.

L'enfant prend 400 g en 10 jours.

= OBSERVATION N° 21 :

Dominique : Toxicose à 128 B₁₂. Muguet. Carence maternelle. L'enfant est d'abord perfusé ; il reçoit de la Colimycine. Après une perfusion, il a repris 400 g. Après une réalimentation au babeurre, on le met au lait lysozymé pendant une semaine. Ses selles sont belles.

L'enfant passe de 4 kg.420 à 4 kg.680 en 9 jours. La coproculture devient négative et reste négative.

= OBSERVATION N° 22 :

Jeannine : 8 mois. Anorexie par anémie hypochrome et rachitisme chez une ancienne prématurée. Coproculture négative.

Courbe de poids stationnaire à 5 kg.950.

Dès que l'enfant est mise au lait lysozymé, elle prend du poids et passe de 5 kg.950 à 6 kg.250 en 4 jours.

L'observation est poursuivie.

EN CONCLUSION : Les résultats ne se sont en aucune façon inscrits contre ce qu'avaient laissé prévoir les informations théoriques et l'expérience sur l'animal. Dans tous les cas, on a pu constater :

1- Une courbe de poids excellente.

2- Un état de dénutrition satisfaisant.

3- Un état digestif très bon. Absence de trouble du transit, et même des enfants porteurs d'une gastro-entérite glaireuse ont vu ces troubles s'amender lors de leur passage au lait lysozymé.

4- En aucun cas, une intolérance n'a été constatée.

5- Enfin, les coprocultures, faites systématiquement aux enfants, au début, au milieu et à la fin de leur séjour hospitalier, ont toujours été négatives. Ceci est très important, car, pendant la période d'essai du premier trimestre 1962, il y eut de nombreux cas d'infection colibacillaire dans le service et notamment trois 111 B₄, trois 55 B₅, deux 28 B₁₂, deux 120 B₆. Les trois premiers étaient très pathogènes. En ce qui concerne ces colibacilles, 3 enfants étaient porteurs de germes à l'entrée, mais 7 autres avaient des coprocultures négatives et ont été contaminés dans le service et, pendant cette période, aucun des enfants nourris au lait lysozymé n'a été surinfecté.

6- Il est de même intéressant de signaler que les coprocultures n'ont jamais montré non plus de staphylocoques pathogènes, alors que, pendant cette période, quatre enfants hospitalisés dans le service

avaient présenté une staphylococcie intestinale à staphylocoque pathogène (staphylocoque à coagulast et à Chapman positifs).

II- LE SUCRE LYSOZYME.

1- Intérêt du sucre lyzosymé.

A la fin des repas, des reliquats alimentaires subsistent dans la bouche, revêtent les dents, s'infiltrant dans la muqueuse des espaces interdentaires et s'amalgament aux déchets organiques provenant de la desquamation de l'épithélium buccal, ainsi que des sécrétions salivaires et muqueuses. Les germes qui vivent dans le milieu buccal et dans les tissus variés des dents se nourrissent de ces déchets. Or, les germes consomment une quantité d'éléments bio-énergétiques en proportion bien supérieure à celle d'un homme, puisque une bactérie brûle l'équivalent de son poids, alors qu'un homme ne brûle que le centième du sien.

Depuis MILLER, il y a quatre vingts ans, la majorité des chercheurs ont admis que plus les déchets alimentaires retenus sur les dents étaient riches en sucre, plus les produits de la digestion bactérienne avaient un rôle nocif pour celle-ci.

Ainsi, les bactéries susceptibles de produire une certaine quantité d'acides aux dépens des hydrates de carbone et qui peuvent s'accoutumer à une vie anaérobie sont dotées de toutes les qualités requises pour décalcifier les dents.

La récente théorie exposée par A. SCHATZ, J. MARTIN et V. SCHATZ, confirmée par EGGERS, a souligné le mécanisme de protéolyse-chélation qui atteint les dents en milieu anacide en pH neutre, au début de la dégradation des déchets hydrocarbonés par la flore buccale.

Les causes de la carie dentaire sont multiples et restent, pour la plupart, mal connues ; mais on peut dire que les caries sont activées par un méca-

nisme complexe qui commence en "atmosphère" non acide en présence de sucre par une digestion protéolytique de la trame organique des tissus durs et par la libération des chélateurs qui déplacent le calcium. A ces métabolites, succèdent des acides organiques qui liquéfient le collagène et dissolvent les sels minéraux. Ainsi, s'installe le processus de cavitation.

Il est évident que plus les déchets alimentaires seront riches en sucre, plus importante sera la libération des substances agressives pour les dents à cause de l'activité de la flore buccale.

En raison de ces faits, quelle que soit la pathogénie considérée, le mécanisme local suivant lequel les caries se propagent et s'aggravent est bien connu et la responsabilité du sucre ne peut être mise en doute.

C'est pourquoi, ne pouvant réformer les habitudes alimentaires des enfants et des adultes, il a été tenté de rechercher un moyen prophylactique local nouveau.

Or, le lysozyme de FLEMING semblait répondre parfaitement à ce rôle.

En effet, comme le fait remarquer le Dr. DUBOIS-PREVOST, le lysozyme est l'élément essentiel de la défense immunologique naturelle. Il maintient à l'état saprophyte la flore buccale.

A toute cause susceptible d'exalter les métabolites microbiens (dégradation buccale du sucre) est opposé le lysozyme.

Les lysozymes ont une action antibactérienne et antivirale comparable, quelle que soit leur origine.

Les aliments à l'état naturel sont dotés de protecteurs biologiques, leucines, inhibines et, pour

certain, de lysozyme.

Les aliments préparés industriellement ont perdu ces protecteurs, du fait des opérations mécaniques de leur fabrication.

Le sucre ou hydrate de carbone à l'état pur est rapidement dégradé par la flore buccale dont il représente l'aliment bio-énergétique préférentiel.

Les concentrations en lysozyme de la salive sont variables, mais la concentration en lysozyme reste insuffisante pour freiner de façon sensible les métabolismes microbiens en présence de sucre.

En introduisant du lysozyme dans le sucre, on restitue à celui-ci un protecteur biologique.

Son introduction à une concentration optimale définie par l'expérience complète l'action du lysozyme salivaire et le but recherché est atteint.

Les métabolismes microbiens étant freinés dans une mesure suffisante, la dégradation du sucre dans la cavité buccale est ralentie et incomplète et les résidus hydro-carbonés s'éliminent avant que les mécanismes de protéolyse-chélation et d'acidogenèse ne soient devenus agressifs pour les dents.

Cette hypothèse a été vérifiée par l'expérience. Les contrôles ont été de deux ordres :

- Recherches sur la variation des substances lytiques dans la salive.

- Influence de la concentration de sucre et de sucre lysozymé.

Ces observations, une centaine, en font le sujet d'une publication du Dr. DUBOIS-PREVOST dans Hygiène. Nous ne retiendrons que les conclusions :

- Il existe des substances lytiques dans la salive ; elles sont durables.

- La concentration en substance lytique en fonction du temps n'est pas constante pour un même sujet et est variable d'un sujet à l'autre avec des écarts sensibles.

- La concentration en substance lytique de la salive diminue dans la matinée, pour s'élever et atteindre des valeurs supérieures après les repas.

- A un bon état bucco-dentaire, répond une faible concentration de substances lytiques salivaires.

- A un mauvais état bucco-dentaire, répond une augmentation en substance lytique salivaire.

- Les variations de la concentration en substances lytiques de la salive dépendent d'un ensemble de facteurs qui sont :

- . la septicité bucco-dentaire,
- . la nature des aliments ingérés,
- . l'influence de l'état général,
- . la coordination avec les processus habituels de défense.

- L'ingestion de sucre provoque, dans la plupart des cas, une augmentation de la concentration en substances lytiques salivaires, augmentation qui se manifeste pendant 45 minutes.

- La présence de sucre favorise la pullulation des germes, active les métabolismes microbiens et la libération d'acides organiques.

- Progressivement, la concentration du sucre diminue dans la salive, la libération d'acide cesse, le pouvoir tampon agit, le pH se stabilise ; le nombre des germes tend vers la normale, atteint la valeur initiale ou témoin.

- La présence de lysozyme dans le sucre renforce l'action du lysozyme salivaire en freinant les

métabolismes microbiens ; les cocci Gram + sont lysés ; les bactéries Gram - sont inhibées. Cette perturbation de l'activité microbienne ralentit la dégradation des hydrates de carbone, dont la libération des métabolites agressifs pour les dents.

- Le lysozyme s'oppose au processus de protéolyse-chélation et d'acidogenèse.

- La production d'acides organiques reste faible, le pH salivaire stable ; la numération microbienne donne des chiffres très réduits. Avec la disparition des dernières traces de sucre, contrôlée par la réaction de MOLISET, disparaissent les traces de lysozyme additif, et la flore salivaire se reconstitue normalement qualitativement et quantitativement.

- L'introduction de lysozyme dans le sucre ne modifie ni sa nature ni son goût. Il apporte un correctif en s'opposant à son pouvoir cariogène.

2- Recherches expérimentales sur le rat de laboratoire.

A- Expérience à long terme.

Au laboratoire du Dr. DUBOIS-PREVOST, a été étudiée l'introduction du lysozyme de FLEMING dans le régime alimentaire du rat blanc de laboratoire.

Deux groupes de 12 rats blancs de laboratoire, souche Commentry, ont reçu, pendant 9 mois, un régime alimentaire équilibré et complet, régime non cariogène. En plus de ce régime, ce groupe témoin a consommé du sucre ordinaire librement.

Dans les mêmes conditions, un même groupe a consommé du sucre dans lequel on avait introduit du lysozyme à la concentration de 10 g/g.

Au bout de 9 mois, la moitié des animaux de

chaque groupe a été sacrifiée aux fins d'examen.

Les survivants de chaque groupe ont reçu, pendant trois mois complémentaires, le même régime alimentaire, mais au sucre cristallisé fut substitué du sucre en morceaux lysozymé pour le groupe d'expérience à 25 %/g.

Résultats : Cette expérience a révélé que, pendant une période de 9 mois, le terrain dentaire devenait malade dans ces conditions, sans qu'il soit possible de déceler à l'exploration un début de cavitation.

Ce n'est que dans le dernier trimestre de l'expérience que la consommation de sucre en morceaux a accéléré mécaniquement le processus cariogène élaboré dans les 9 mois précédents.

A l'action cariogène, s'ajoute une action agressive et décalcifiante sur l'os alvéolaire.

Les résultats ont montré :

- comme évidente l'action protectrice du lysozyme introduit dans le sucre contre la carie et l'alvéolyte de l'animal d'expérience ;

- comme discutable le pourcentage des lésions de carie révélées par l'exploration directe, en raison des difficultés rencontrées dans ce mode d'exploration; bien qu'il subsiste une réduction de 21 % du nombre des caries en faveur du groupe ayant reçu du sucre lysozymé par rapport au groupe témoin ;

- comme évidente la destruction de l'os alvéolaire dans le groupe témoin ayant consommé du sucre ordinaire ; comme non moins évidente la protection, dans le groupe d'expérience, de l'os alvéolaire qui n'est que très partiellement détruit.

B- Expériences à court terme.

1ère expérience : Deux groupes de rats blancs,

souche Scherman, sélectionnés par le Centre d'élevage de Gif-sur-Yvette au C.N.R.S. pour une sensibilité à la carie dentaire ; les rats étant âgés de trois semaines au début de l'expérience sont soumis pendant 21 jours au régime cariogène n° 580 de Stephan.

Le groupe expérimental reçoit du sucre lysozymé à 30 $\%$ /g. Les résultats montrent une réduction de 14,75 % des lésions de l'émail dans le groupe d'expérience.

2ème expérience : Dans des conditions identiques, 2 groupes reçoivent le régime cariogène n° 580 de Stephan avec, pour différence, du sucre lysozymé à 100 $\%$ /g pour le groupe d'expérience. Les résultats montrent une réduction de 10,75 % contre 14,75 % des lésions de l'émail dans la première expérience.

3ème expérience : Dans des conditions identiques, deux groupes de rats reçoivent le régime cariogène de Sognaes, comprenant du sucre lysozymé à 30 $\%$ /g pour le groupe d'expérience. Les résultats indiquent 15,25 % de réduction des lésions de l'émail dans le groupe d'expérience.

- Toutes les vérifications ont été pratiquées sur des coupes en série non décalcifiées et colorées par la méthode de Hotchkiss-Lillie avec le microscope binoculaire système optique Epiphot, grandissement de 30 diamètres.

CONCLUSION : Le lysozyme, introduit dans le régime cariogène n° 580 de Stephan et dans celui de Sognaes, aux concentrations de 30 $\%$ et de 100 $\%$, a un effet inhibiteur sur la carie initiale des lésions dans des expériences de courte durée. Il semble même que, par des concentrations égales ou supérieures à 100 $\%$ /g, l'inhibition soit moins sensible que pour les doses comprises entre 30 et 50 $\%$ /g.

Ainsi, à très faible concentration, le sucre lysozymé peut être considéré comme non cariogène.

LYSOZYME ET VIRUS

A côté de l'action du lysozyme comme facteur naturel de défense, les recherches récentes ont mis en relief une activité antivirale vraie et propre à cet enzyme, ouvrant des possibilités thérapeutiques importantes vis-à-vis d'affections devant lesquelles nous étions désarmés.

Il faut cependant signaler des discordances entre certains résultats d'expériences *in vitro* et *in vivo*, fait qui n'est pas pour surprendre si l'on considère que des discordances semblables s'observent dans l'action des antibiotiques vis-à-vis des germes.

Les expériences *in vitro* sur l'activité antivirale du lysozyme ont donné des résultats contradictoires suivant les auteurs. Alors que SCHEIDEGGER, dès 1932, puis ORZALESI et M. MIGLIOR, en 1952, constataient l'atténuation ou inactivation du virus herpétique par le lysozyme, cette action était réfutée par ORFEI, en 1955, sur les souches HF et NASH du virus herpétique, ainsi que sur une souche de virus vaccinal. Cependant si, *in vitro*, des contradictions apparaissent, on ne peut sous-estimer les données démontrant que les tissus les plus réceptifs au virus herpétique sont ceux à moindre activité lysozymique, et que les animaux doués d'un taux élevé d'enzyme sont réfractaires à cette infection.

D'autre part, il a été montré en clinique que l'herpès labial s'accompagne d'une chute importante du taux du lysozyme salivaire.

Cliniquement, l'emploi du lysozyme dans les kératites herpétiques, proposé par ORZELASI en 1958, a donné des résultats encourageants, que d'autres auteurs ont confirmés, notamment FERRARI, COLLIERIO, PODIO.

Dans la poliomyélite, si aucune action curative n'a pu être constatée, le lysozyme aurait, par contre, une action prophylactique intéressante.

F. BURNET avait, dès 1929, constaté, dans les sécrétions nasales, un "principe inactivant" les virus de la grippe, de l'herpès, ainsi que de la poliomyélite.

Enfin, SCAPIO, en 1959, a mis en évidence une action préventive du lysozyme sur une dermatomyosite expérimentale virale (virus CLH), chez le cobaye.

Il nous faut signaler que l'action du lysozyme comme facteur inhibant le développement du sarcome de ROUX, dans la cornée et le derme du poulet, n'est pas spécifique, mais propre à toutes les protéines basiques.

Le mécanisme de l'action du lysozyme est à peu près complètement inconnu.

FERRARI et PODIO ont proposé trois hypothèses sur le mécanisme de l'action du lysozyme :

1/- Formation d'un complexe entre le lysozyme et les radicaux nucléiques des virus, avec formation d'un complexe insoluble et privé d'une activité virale.

2/- Action du lysozyme sur les complexes mucopolysaccharidiques de la surface du virus.

3/- Compétition avec la muco-protéine, qui constitue le point d'attaque de la part de la neuraminidase.

En dehors de cette troisième hypothèse, qui s'applique surtout au myxovirus qui présente une activité enzymatique, les deux premières hypothèses sont peu vraisemblables.

Il se pourrait aussi que l'action antivirale soit également indirecte en valorisant les défenses organiques par un mécanisme pratiquement inconnu. Il est cependant probable que cette activité indirecte, si tant est qu'elle existe, soit liée à l'activité enzymatique du lysozyme, car sans cela les autres protéines basiques, dépourvues d'action enzymatique, devraient jouer un rôle analogue.

Il serait, par ailleurs, possible que l'action antivirale observée in vivo soit en rapport avec l'action antiphlogistique du lysozyme. Récemment, P. CASELLI et A.L. ARDOINO ont parlé de l'action "favorable de l'enzyme sur les lésions inflammatoires et nécrotiques virales".

°°°

Nous avons pu étudier, dans le Service de notre Maître le Docteur M. PESTEL, à l'Hôpital Bichat, l'action du lysozyme dans le zona, ainsi que dans quelques autres affections virales. Malheureusement, en dehors du zona, nous n'avons pu rassembler de séries suffisantes. Aussi, nous limiterons-nous à l'action du lysozyme sur ce dernier.

Schéma de traitement :

Dans presque tous les cas, le traitement a comporté :

- l'application locale de compresses imbibées d'une solution de lysozyme à 30 γ/ml. La solution était fournie par le Dr. DUBOIS-PREVOST et préparée par l'adjonction de 15 mg de chlorhydrate de lysozyme à un flacon de 500 ml de sérum physiologique. Les applications sur toute la surface atteinte ont été

fixées à une durée d'une demi-heure, et ceci quatre à six fois par jour selon l'intensité des douleurs.

- la prise d'une cuillerée à café de sirop de lysozyme tous les jours vers 18 heures, à absorber dans un demi-verre de citronnade sucrée ($\frac{1}{2}$ citron pressé).

Le sirop a été préparé à partir d'une solution titrant 28 mg de chlorhydrate de lysozyme suivant la formule :

- Sirop de base 30 ml
- Sérum physiologique à 9 o/oo.

Exceptionnellement, il a été recouru à la voie parentérale pour l'administration du lysozyme.

Cette thérapeutique a été appliquée à 16 malades, dont nous rapportons ci-dessous les observations.

o
o o

OBSERVATIONS.

= OBSERVATION N° 1 : BER... Marie-Anne, 78 ans.

Consulte le 21-10-1961 pour zona frontal gauche, avec participation ganglionnaire sus-claviculaire gauche. Aspect très inflammatoire (++), douleurs permanentes avec paroxysmes. Pas de perte du sommeil, mais cauchemars.

Traitement commencé le 22-10-1961 ; a ressenti une amélioration dès le 24.

Revue en consultation le 28-10. Localement : amélioration, présence de croûtes ; l'inflammation a disparu ; les douleurs ont considérablement diminué, mais persistent encore.

Revue le 6 Novembre : va beaucoup mieux ; loca-

lement, encore quelques croûtes ; persistance de quelques douleurs périvésiculaires gauches. Est très contente des compresses.

Revue le 13 Novembre : n'a plus de douleurs dans la tête, encore quelques douleurs périvésiculaires à gauche ; localement, disparition complète des croûtes.

Le 22 Novembre : toutes les douleurs ont disparu ; considérée comme guérie, le traitement est stoppé.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 8,6 γ /ml, le 21-10 ;
- pendant " : 10,2 γ /ml, le 22-11 ;
- après " : 11,6 γ /ml, le 6-12.

= OBSERVATION N° 2 : RIC... Louise, 78 ans.

Consulte le 6-11-1961, pour zona intercostal intéressant le territoire D2 gauche, sein gauche, partie interne du bras gauche, apparu il y a une semaine, s'accompagnant de brûlures permanentes à paroxysmes nocturnes, brûlures très profondes. A été traitée 8 jours par : aspirine, Benerva, eau-de-vie camphrée, sans aucun soulagement. Localement, nombreuses vésicules inflammatoires (++).

Revue le 14-11-1961 : localement, très grosse amélioration ; l'inflammation a disparu ; il reste la trace de vésicules sous forme de croûtes non inflammatoires. Les douleurs : très contente des compresses : une compresse le matin lui supprime la douleur pour la journée ; mais douleurs intenses la nuit (n'a pas essayé de mettre de compresses la nuit).

Revue le 24-11 : a encore quelques douleurs, surtout la nuit, mais d'intensité très modérée, et calmées par les compresses. Continue le traitement

Revue le 21-12-1961 : a arrêté tout traitement. Zona terminé. Localement : a disparu. Douleurs : disparues. (Revient pour faire prendre sa T.A.).

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 5,7 γ /ml ;
- pendant " : 5,7 γ /ml ;
- n'a pas fait le 3^{me} dosage après la fin du traitement.

= OBSERVATION N° 3 : DUJ... Joséphine, 63 ans.

Consulte le 8-11-1961 pour un zona lombo-sacré, apparu il y a 5 jours, intéressant : fesse gauche, pli fessier inférieur, coccyx, partie gauche des grandes lèvres où les vésicules ont atteint la muqueuse.

L'aspect des muqueuses est très inflammatoire ; les vésicules sont nombreuses ; douleurs à type de brûlure très intense ++, surtout au niveau des grandes lèvres, non permanentes, paroxystiques à recrudescence nocturne, empêchant le sommeil.

Revue le 10-11-1961 : Résultats spectaculaires :

1°)- Du point de vue douleur : la malade a été calmée tout de suite, dès la soirée du 8, ceci surtout par les compresses (4 compresses dans la nuit du 8 au 9 amenant un soulagement rapide et spectaculaire). Dans la nuit du 9 au 10 : une compresse a suffi. La malade a reçu les deux premières injections de lysozyme le 9 ; aujourd'hui, elle ne souffre absolument plus.

2°)- Du point de vue local : disparition complète des lésions au niveau des grandes lèvres ; ailleurs, les vésicules ont disparu ; plus d'inflammation.

Revue le 15-11-1961 : Les douleurs ont disparu ; dort toute la nuit ; persistent seulement quelques picotements ; cette nuit, n'a pas eu à faire de compresse. A terminé les pilules le 13 au soir, mais continue le sirop. Quand elle avait mal, la nuit, les compresses la soulageaient immédiatement ; aucun mal à les supporter. Localement : disparition de l'inflammation, présence de croûtes.

Revue le 22-11-1961 : n'a plus mal jusqu'à 11 heures du soir ; se fait, à ce moment-là, une compresse qui la soulage en 5 minutes, au moins pour 5 heures. Localement : trace rougeâtre, mais disparition complè-

te des croûtes.

Revue le 29-11 : Localement : guérie. Au point de vue douleur : quelques picotements ; plus de douleur. Une compresse la nuit. Reprend son travail le 1er Décembre. Est considérée comme guérie.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 7 γ /ml le 8-11 ;
- pendant " : 7,7 γ /ml le 22-11 ;
- après " : 8,1 γ /ml le 29-11.

= OBSERVATION N° 4 : MET... Paule, 54 ans.

Consulte le 21-12-1961 pour zona du territoire de C6 gauche, apparu il y a 8 jours. Très peu d'éléments actuellement en régression ; très peu inflammatoire. Du point de vue douleur : douleurs permanentes, avec paroxysmes importants surtout diurnes ; douleur très forte les deux derniers jours. Aurait moins mal la nuit. Hyperesthésie cutanée dans le territoire atteint.

Revue le 29-12-1961 : très grosse amélioration ; localement : disparition de l'inflammation, atténuation des boutons. Du point de vue douleur : n'a plus de crises douloureuses aussi fortes qu'au début ; de temps en temps, un petit paroxysme douloureux ou un épisode prurigineux, mais fugace. L'hyperesthésie cutanée a disparu ; les compresses mises environ 20 minutes soulagent pour 3 heures environ. La malade a débuté le lysozyme le 22, s'est sentie nettement mieux à partir du 25. Continue le traitement.

Revue le 8-1-1962 : disparition complète des douleurs ; ne met plus de compresses ; du point de vue local, il reste quelques éléments non inflammatoires. Malade considérée comme guérie.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 11 γ /ml le 21-12 ;
- après traitement : 8,5 γ /ml le 8-1-1962.

= OBSERVATION N° 5 : AUG... Jeannette, 80 ans.

Consulte le 6-2-1962 pour zona intercostal, il y a un an $\frac{1}{2}$. Actuellement, douleurs résiduelles importantes.

Revue le 16-2-1962 : depuis 9 jours, prend le sirop et met 3 compresses par jour : $\frac{1}{2}$ heure chacune. A moins mal ; commence à dormir la nuit. Le soir, vers 5 heures, a très mal ; met une compresse et est soulagée en un quart d'heure.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 6,2 γ /ml le 7-2-1963;
- pendant " : 6,1 γ /ml le 16-2-1963.

= OBSERVATION N° 6 : LEP... Adèle, 75 ans.

Consulte le 19-4-1962 pour zona intercostal gauche D5-D6, en Septembre 1958. Extrêmement douloureux, très inflammatoire. Actuellement, douleurs très importantes, permanentes, gênant parfois le sommeil. En résumé : douleurs résiduelles de zona.

Revue le 14-5-1962 : sans aucune amélioration des douleurs. Adressée à radio pour radiothérapie. Aucune amélioration.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 14 γ /ml le 19-4-1962;
- pendant " : 9,5 γ /ml le 4-5-1962;
- après " : 12,3 γ /ml le 14-5-1962.

= OBSERVATION N° 7 : LEP... Simone, 52 ans.

Consulte le 19-4-1962 pour zona très étendu, prenant D1-D2 droit, C6-C7 droit, descendant le long du bras, coude et avant-bras. Peu inflammatoire ; nombreuses vésicules. A été précédé pendant 8 jours de brûlures dans les mêmes territoires. A noter un vaccin anti-variolique sur le bras gauche, fait il y

6 jours ; n'a presque pas pris. Actuellement, brûlures intenses, surtout la nuit, dans tout le bras et l'avant-bras.

Revue le 14-5-1962 : ne souffre plus du tout du zona ; au point de vue local, l'inflammation a complètement disparu. Considérée comme guérie.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 10,3 γ /ml le 19-4-1962 ;
- pendant " : 10,6 γ /ml le 4-5-1962 ;
- après " : 12,5 γ /ml le 14-5-1962.

= OBSERVATION N° 8 : BER... Georgette, 63 ans.

Consulte le 3-5-1962 pour zona datant de Novembre. Intercostal droit, sur D5-D6. Souffre beaucoup, mais aucun signe inflammatoire.

Revue le 11-5-1962 : complètement soulagée par le traitement : fait 3 compresses par jour, soulagée environ au bout d'1/4 d'heure pour plusieurs heures ; les douleurs sont moins fortes. Au point de vue local : beaucoup moins inflammatoire.

Revue le 18-5-1962 : a eu un peu plus mal que la semaine passée ; est un peu soulagée, mais l'effet ne dure pas. Continue le traitement.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 8 γ /ml le 4-5-1962 ;
- pendant " : 9,2 γ /ml le 11-5-1962.

= OBSERVATION N° 9 : PIC... Martin, 63 ans.

Consulte le 15-5-1962 pour zona intercostal gauche.

Revu le 29-5 : le zona est bien séché, les douleurs ont beaucoup régressé (Se plaint seulement un peu la nuit).

Revu le 14-6-1962 : ne souffre plus de son zona.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 6,4 γ /ml le 16-5-1962;
- pendant " : 8,6 γ /ml le 30-5-1962;
- après " : 10,2 γ /ml le 18-6-1962.

= OBSERVATION N° 10 : FEI... Marie, 63 ans.

Consulte le 16-5-1962 pour douleur sous épaule gauche depuis 15 jours ; éruption depuis 4 jours.
Zona intercostal évident.

Revue le 25 Mai 1962 : ne souffre plus, plaques en voie de cicatrisation.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 9,8 γ /ml le 16-5-1962 ;
- pendant " : 9,1 γ /ml le 25-5-1962.

= OBSERVATION N° 11 : ASI... Caroline, 66 ans.

Consulte le 28-5-1962, pour zona du bras droit.

Revue le 15-6-1962 : zona en voie de guérison.

Revue le 8-8-1962 : zona bien guéri.

Lysozyme sérique :

- avant traitement: 4,5 γ /ml le 29-5-1962 ;
- pendant " : 5,7 γ /ml le 13-6-1962.

= OBSERVATION N° 12 : LEH... Marcel, 52 ans.

Consulte le 11 Avril 1962 : depuis 8 jours, apparition d'un zona cervical droit. Placards érythémateux recouverts de vésicules; très douloureux, s'étendant au lobe de l'oreille, au cuir chevelu, strictement unilatéral.

Revu le 27-9-1962 : le zona a bien régressé, mais présente des douleurs cervicales persistantes.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 6,8 γ /ml le 12-9-1962 ;
- pendant " : 5,8 γ /ml le 28-9-1962.

= OBSERVATION N° 13 : MOU... André, 74 ans.

Consulte le 5-9-1962 pour douleur rétro-auriculaire droite ; en fait, zona.

Revu le 19-9 : le malade va bien et ne souffre plus.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 5,2 γ /ml le 5-9-1962;
- pendant " : 4,8 γ /ml le 20-9-1962;
- après " : 5,1 γ /ml le 20-10-1962.

= OBSERVATION N° 14 : DIS... Georges, 36 ans.

Consulte le 21-12-1962 pour douleurs à l'hémicceinture thoracique droite, apparue il y a 15 jours, à forme de brûlures + prurit, puis éruption de boutons ; en fait, zona.

Une grosse plaque (deux paumes) à face postérieure jusqu'à l'omoplate, une plaque sous le bras, une autre face antérieure.

Revu le 26-12-1962 : plaque en régression, quelques croûtelles propres, pas de douleurs ; continue le traitement.

Lysozyme sérique : pas de dosage.

= OBSERVATION N° 15 : CAC... Vincent, 62 ans.

Consulte le 13-10-1962 pour zona thoracique droit : éruption postérieure pointe de l'omoplate

et avant mamelonnaire. Vésicules apparues il y a 8 jours. Dououreux, entraîne une gêne fonctionnelle du bras droit.

Revu le 30-10-1962 : va mieux et ne souffre plus.

Lysozyme sérique :

- avant traitement : 3 γ /ml. le 15-10-1962;
- pendant " : 4,2 γ /ml le 30-10-1962.

CONCLUSIONS :

En conclusion de cette série d'observations, certes encore peu nombreuses, nous pouvons retenir que, dans la majorité des cas, le lysozyme a entraîné une amélioration rapide sur le syndrome algique et une action souvent remarquable sur le caractère inflammatoire du zona, constatations qui corroborent les travaux des auteurs italiens.

Dans aucun des cas, il n'a été noté d'intolérance au produit.

Enfin, le temps de saignement et le temps de coagulation pratiqués sur tous les malades ne nous ont pas montré de modification sensible. Il semble donc que le lysozyme par voie orale a une action faible sur la coagulation, différente de celle mise en évidence par VIOLLE lors de l'usage par la voie parentérale.

Au total, le lysozyme de FLEMING nous est apparu comme une médication intéressante dans le traitement du zona, affection où les possibilités thérapeutiques étaient modestes.

=====

C O N C L U S I O N S

Depuis la découverte du lysozyme par Alexander FLEMING en 1922, les possibilités thérapeutiques de cet enzyme se sont révélées très importantes.

Après un rappel biochimique et pharmacologique, nous avons désiré montrer quelques aspects de ses possibilités dans des domaines aussi différents que la diététique - application à la maternisation du lait et introduction dans le sucre comme élément anticariogène - que dans la lutte contre les infections virales où nous avons examiné son action dans le traitement du zona.

Dans tous ces cas, le lysozyme de FLEMING nous a semblé constituer un agent thérapeutique atoxique de grand intérêt.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,
G. CORDIER

Le Président
de la thèse,
E. BERNARD

B I B L I O G R A P H I E

ABELIN et STINER - Zschr. Immunf., t. 20, p. 598, 1914.

ABRAHAM, ADWARD - Some properties of Egg white lysozyme.- B.J., 33, 622, 30, 1939.

ABRAM (E.P.) and R. ROBINSON - Cristallisation of lysozyme.- Nature, 140 : 24 (1937).

ACHER (Roger), JUTISZ (Marion) and FROMAGEOT (Claude) - Structure of lysozyme, studies of libération of fonctional groupe and of amino-acids during controlled acid hydrolysis, biochim et biophys.- Acta, 5 : 493-8 (1950), in French.

ACHER (R.), CHAUVET (J.), CRUCKER (E.) - Isolement et caractéristiques des peptides courts obtenus par hydrolyse acide. Etude de la structure du lysozyme et de la vaso-pressine.- Bull. Soc. Chim. Biol., t. 36, p. 167 (1954).

ALBANO (V.) - Action of Lysozyme on the Diphteria Bacillus.- Boll. Ist Sieroterap., Milan, 28 : 244-51, 1949.

ALDERTON, GORDON and FEVOLD (H.L.) - Direct crystallization of Lysozyme from Egg-white and some crystalline salts of Lysozyme.- J. Biol. Chem. 164 : 1-5, 1946.

- ALDERTON, GORDON, LEWIS (J.C.) and FEVOLD (H.L.) -
The relation of lysozyme, Biotin, and avidin.-
Science, 101, 151-2, 1945.
- ALDERTON, GORDON, WARD (W.H.) and FEVOLD (H.L.) -
Isolation of Lysozyme from Egg-white.- J. Biol.
Chem., 157, 43-58 (1945).
- ALFONSINI, LIDIA - Lytic activity of serum and saliva
of tuberculous Patients.- Bull. Soc. Ital.
Biol. Sper., 24, 864,.6 (1948).
- ALLISON (V.D.) - The effect of the administration of
vaccines on the lysozyme content of tissues and
secretions.- Brit. J. Exptl. Path., 5, 165-170,
1924.
- ALLISON (V.D.) - The antigenic properties of Lysozyme
dissolved vaccines.- Brit. J. Exptl. Path., 6,
99-108 (1925).
- ALLMENDINGER - Dissertation Yuginguen (1936).
- AMBROSIO (L.) - Comportamento del lisozyrna nel siero
di sangue e negli organi nelle intossicazioni
specimertali.- Rev. dell' Istituto Siero.
ital., t. 29, p. 252 (1954).
- ANDERSON, OLAF - Experiments with lysozyme.-
Z. immunitätsforsch., 70 : 90-103 (1931).
- ANDERSEN (O.) - Lysozyme in xerophthalmia. Hospitaltid
Danmark, 75 : 1029-37 (1932).
- ANDERSEN (O.) - Lysozyme decreased prophylactic
strength in xerophthalmia.- Acta Padiat., 14,
81, 91 (1932).

ANDERSON-ELMER (A.) and ALBERTY (Robert A.) - Homogeneity and the electrophoretic behavior of some proteins. II- Reversible spreading of steady-state Boundary criteria.- J. Phys. & colloid. Chem. 52, 1345-64 (1948).

ANDERSON, HAPPOLD, Mc LEOD and THOMPSON - J. Pathol., n° 34 (1931).

APPLETON (J.L.T.) - Ueber eine Schutzwirkung des menschlichen Speichels.- Zschr. Stomat., t. 35, p. 18 (1937).

ARNOLD - J. Hyg., T. 29, p. 82 (1929).

AUERSWALD (H.) - Welche Mikro-organismen wirken auf Diphtherie u-Pseudo-Diphtheriebazillen antagonistisch ?

Ein Beitrag zur Frage der Ursache der Hemmungswirkung des Speichels auf Diphtheriebazillen.

ARSHAVSKII (I.A.), MORACHEVSKAYA (E.V.) and SHTAMLER (S.M.) - Lysozyme of the saliva during ontogenesis.- Byull-Eksptl. Biol. Med. 21. (n° 4) : 69-71 (1946).

AVERY (O.T.) and CULLEN (G.E.) - J. Exp. Med., t. 38, p. 199 (1923).

AVERY (O.T.) and GOEBEL (W.F.) - J. Exp. Med., t. 58, p. 731 (1933).

BAIL (O.) - Wien. Klin. Wschr., n° 7 (1911).

BAIL (O.) - Wien. Klin. Wschr., n° 6 (1923).

BAIL u PETTERSON - Zhl. Bakt. I Orig., t. 34, 35, 36, p. 445.

- BADUODIERI (B.) and BIETTI (G.B.) - Electron Microscopic observation on bacteriolysis produced by Lysozyme of years.- Arch. Ophtalmol. 33 : 449-54 (1945).
- BAKER (S.L.) - A quantitative comparison of the effects of the Betarays of radium on the agent of the Rous Sacronos, on the Bacteriophage, on tetanus Toxin and on certain Bacteria, Antibodies, and Enzymes.- Brit. J. Exptl. Path., 16, 148-55 (1934).
- BARBEL (I.E.) - Lysozyme content of lacrimal fluid after operation on Eychall.- Preliminary Report Sovet. Vestnik oftal. 6, 446-52 (1935).
- BARNES (J.M.) - The enzymes of lymphocytes and polymorphonuclear Leucocytes.- Brit. J. Exptl. Path., 21, 264-74 (1940).
- BARONDES (R. de R.) - Beneficial effects of egg-white in infections : Lysozymes content of egg-white. Mod. Record, 151 : 139, 8 (1940).
- BARRON (E.S.G.) - Oxydation of pyruvic.- J. Biol. Chem., t. 113, p. 694 (1936).
- BARTHLEIN - Zbl. Bakt. I Orig., t. 81, p. 430 (1918).
Zbl. Bakt. II Ref., t. 57, p. 89 (1913).
- BARONDES (R. de R.) and KANE (T.J.) - Sickel cell anemia, sickle cell accelerating factor and its relationship to lysozyme.- Military Surgeon, 103, 271-5 (1948).
- BARBIZZA (C.-M.) and RICARDI (E.-A.) - Mechanism of lysozyme action.- Obst. y Gynecol. latino-amer., 3 : 556 (1945).

BASTA KUHN - Zschr. Hyg., t. 116, p. 520 (1934).

BERGAMINI (L.) and FERRARI (W.) - Inhibiting action of Polysulfonate anticoagulants on the lytic action of Lysozyme.- Boll. ist. Sieroterap., Milan, 27 : 89-92 (1948).

BERG - Über die ursache der Hemmungswirkung des Speichels auf das wachstum der Kapsettragenden Bakterien.- Zschr. Hyg., t. 120, p. 450 (1938).

BERGE (Oslo) - Rhodänsalze im Speichel u. deren bakteriziden u. kolloido-chemischen Eigenschaften.- N. Tand. Tid., t. 48, p. 478 (1938).

BERNARD - Zschr. Hyg., t. 79, p. 179 (1915).

BERNARD et PANETH - Zbl. Bakt. II ref., t. 57, p. 83 (1913).

BEZI (I.) - A study of action of saliva and extracts of tonsils upon diphteria bacilli and diphteria toxin.- J. Immun., t. 28, p. 17 (1932).

BIONDI - Die pathologischen Mikroorganismen des speichels.- Zschr. Hyg., t. 2, p. 192 (1898).

BIRD (O.D.) and BARBARA HOEVET - The Vitamin B₁₂ - Binding power of proteins.- J. Biol. Chem., 190 : 181-9 (1951).

BLATT, MAURICE (L.) and Helen KESSLER - Human milk : Lysozym content and bacterial count.- Am. J. Diseases Children, 53 : 768-84 (1937).

BLOOMFIELD (A.-L.) - Bull. Hopkins Hosp., t. 33, p.61 (1922).

BLUM (K.) - Beiträge zur Kenntnis der Leukine.-
Arch. Hyg., t. 91, p. 373 (1922).

BO, ATLANTÉ-VERG. - Lysozyme content of blood serum
with drawn after surgery.- Gior. Clin. Sec.
30 : 127-140 (1949).

BOASSON (E.-H.) - Lysozyme action. Acta Brevia
Neerland. Physiol. Pharmacol. Microbiol. :
6 : 59-63 (1936).

BOGENDORFER (L.) - Zschr. exp. Med., t. 41, p. 637 ;
t. 52, p. 274.

BORDET (J.) and BORDET (M.) - The bacteriolytic power
of colostrum and of milk.- Compt. rend. 179 :
1109-13 (1924).

BORDET (Marguerite) - Lysozyme.- C.R. Soc. Biol.,
99 : 1252, 4 (1928).

BORDET (Marguerite) - Attempt of the extraction of
Lysozyme.- Ibid., 1254, 6.

BRADFORD (W.-L.) and ROBERTS (J.-B.) - Lysozyme in
blood.- J. Pediat. 8 : 24-30 (1936).

BRAILOWSKY - LOUNKEVITCH (Z.-A.) - Contribution à
l'étude de la flore microbienne habituelle de
la bouche normale.- Ann. Inst. Pasteur, t.29,
p. 379 (1915).

BRAUN - Zschr. Immun., t. 44, p. 27 (1925).

BRINCK (J.) - Die Bedeutung des Rhodans für die Auto-
desinfektion des Magens.- Zschr. klin. Med.,
t. 123, p. 350 (1923).

- BUCHNER - Arch. Hyg. Munch. Med., t. 10, Wschr. n°30 (1894), n° 39/40/43 (1899), n° 47 (1897).
- BULL (H.-B.) - Determination of molecular weight of proteins in spread monolayers.- J. Biol. Chem. 125 : 27-38 (1950).
- BUYANOVSKAYA (I.-S.) - Purified dry preparations of lysozyme. Microbe Variability Conference (1936) : 471-4.
- CABEZAS, JUAN and MARIO RUBINA - Lysozyme.- Annales Quim. farm. (Chile) (1942) : 9-17.
- CABEZAC (J.), VACCARO (H.) and GONZALES (A.) - Lysozyme of nasal and paranasal mucosae. Importance as aspecific factor of defense.- Rev. Otorhinolaring. 4 : 37-55 (1914).
- CADIOT et MANDOUL - Du rôle du mucus nasal dans l'épidémiologie de la diphtérie.- J. Phys. et Pathol. gén., XI, n° 2 (1909).
- CAFLISCH (René-Pierre) - Les substances bactéricides du liquide buccal.- Cd Masson-Roth (1948).
- CAHN-BRONNER (C.E.) - Presence and action of Lysozyme in nasal mucosa.- Ann. Otol. Rhino. et Laryngol. 51 : 250-2 (1942).
- CALIFANO (L.) - Action of Lysozyme in liberating nucleic acid from bacteria.- Boll. ist. Seroaterap., Milan, 28 : 366-71 (1940).
- CALLERIO, CARLO - Studies on Lysozyme.- Boll. d. Società Medic. Chir., Pavia, 46 : 694-722 (1932).

CALVIN (J.-R.) - A note of the stoichiometry of adsorption of amon by lysozyme.- Canada J. of Biochem. and Phys., t. 33, p. 651 (1955).

CALVIN (J.-R.) - The adsorption of methylovarge by lysozyme.- Canadian J. of Biol. and Phys., t. 32, p. 109 (1954).

CAPUTO (A.) - Primary action of x rayons on lysozyme.- Nature, t. 178, p. 209 (1956).

CARDOSO de ALMEIDA (C.) - Lysozyme : Conjonctival defense ferment existing in tears, modern concept.- Sao-Paulo Med. I : 207-19 (1941).

CASAZZA (R.) - Enzima bacteriolitico e suo comportamento nella cuti.- G. Dermat. e Sifil., t.279 (1934).

CASELLI (P.) - Estimate of Lysozymatic activity of biologic materials.- Boll. Soc. ital. Biol. Aler. 22 : 57-9 (1946)...

CASELLI (P.) - Behavior of bacteriol nucleus during lysis caused by Lysozyme.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 23 : 1176-9 (1947).

CASELLI (P.) - Spectrophotometric analysis and lytic potency of various purified Lysozymic preparations.- Arch. Soc. Biol. (Italy), 33 : 414-30 (1949).

CASELLI (P.) and CAVALLU (G.) - Effects of normal urinary constituents on bacteriolysis due to Lysozyme.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 23, 566-7 (1947).

CASELLI, PATRIO and SALVATORE TOLONE - Antilysozyme

activity of human cerebrospinal fluid.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 22 : 537-9 (1946).

CASELLI, PATRIZIO and SALVATORE TOLONE - Lysozyme activity of human cerebrospinal fluid.- Ibid., 539-40.

CASELLI (P.) and CATELMO (P.) - Characteristics of the inhibition of lysozymic action by normal human urine.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 23 : 564-5 (1947).

CASELLI (P.) and MELUCCI (N.) - Lysozymic activity of the blood serum of mammals birds, reptiles, amphibia, and fish.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 23 : 568-9 (1947).

CASTANEDA-AGULLA (M.) - Preliminary note on the isolation and partial purification of a lysozyme of donkey milk.- Gaceta sec. Mexico, 76 : 165-9 (1946).

CATTANEA (P.) - Lysozymic potency of amniotic fluid and antilysozymic potency of meconium.- Experimental study.- Clin. Obstet., 51 : 60-66 (1949).

CATTANEA PIERO and TOMASO MAGGIORA-VERGANO - The lysozyme content of colostrum. Early milk, meconium and feces of the newborn during bearst feeding or mixed artificial alimentation.- Rend. Ist. Super. Sanità II : 994-1028 (1948).

CAVKA (V.) et PRICA (M.) - Lysozym wirkung in normalen u, pathologischen Augensekreten.- Graefe's Archiv., t. 121, p. 740 (1929).

CHAIN (E.) et DUTHIE (E.-S.) - Identity of hyaluronidase and spreading factor.- B.J. Exp. Pathol.,

t. 21, p. 234 (1940).

CLAUBERG (K.-J.) - Le pouvoir bactéricide de la salive humaine pour le B. diphtérique.- Zbl. Bakt. I. Orig., t. 134, p. 96 (1935).

CONRADI - Beitr. Chem. Phys. Patbol. I (1902).

CORPER (H.-J.) - Lysozyme and tuberculosis.- As. Rev. Tuberc. 25 : 59-66 (1932).

COPPONEX (Alf.) - Le sulfocyanate de K dans la salive. Thèse Genève, n° 39.

CORTESE (G.) - Variations of Lysozyme content of purulent exudations.- Giorn. Ital. Chir. 6 : 378-387 (1949).

COURCHAINE, ARMAND (J.) - Lysozyme : A factor in the common.- Cold. Hannesannian 86 : 94-8 (1951).

COURMONT et GARDERE - C.R. Soc. Biol., t. 95 (1926), t. 96 (1927), t. 101 (1929), t. 105 (1930).

COURMONT, GARDERE, PICHAT - C.R. Soc. Biol., t. 109 (1932).

CROHN, BURRIL (B.) and HARRY YARNIS - Present trends in the treatment of ulcerative colitis.- N.Y. State J. Med. 51 (n° 18) : 2129-35 (1951).

CUTINELLI (C.) - Lysozyme content of immune serum.- Rivist. Sieroterap. Ital. 22 : 231-30 (1947).

CUTINELLI (C.) - Relation between leucocytes and lysozyme.- Boll. Soc. Ital. Biol. Spor. 24 : 449-52 (1948).

CUTINELLI (C.) and LAMMANA (N.) - Morphological and chemical modifications of *Pneumococcus* caused by lysozyme action.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 28 : 1149-53 (1947).

CUTINELLI (C.) and LAMMANA (N.) - Modification of glucide metabolism of *Pneumococcus* following lysis by lysozyme.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 23 : 1157-9 (1947).

CUTINELLI (C.) and LAMMANA (N.) - Lysozyme content of serum and leucocytis.- Rivist. Sieroterap. Ital., 24 : 21-9 (1949).

CUTINELLI (C.) and LAMMANA (N.) - Behavior of nucleus of *Pneumococcus* during lysis by lysozyme.- Rivist. Sieroterap. Ital. 25 : 1-8 (1950).

DAHR et LINDAU - Über die Ausscheidung von Blutgruppen-substanz bei einigen Säugetieren unter besonderer Berücksichtigung der Teilantigene der B. substanz.- Zschr. Immun., t. 91, O. 470 (1937).

DALY (S.) - Lysozyme of nasal mucus : Method of preparation and preliminary report on effect of growth and virulence of common pathogens of paranasal sinuses.- Arch. Otolaryngol. 27 : 189-96 (1938).

DECHAUME (M.), GOGUEL (S.) et POUILLAIN - La salive humaine.- Revue Stomatologique (Août-Sept. 1950).

DELAUNAY (Albert) - Journal d'un biologiste, Plon, 1959, p. 39.

DELAUNAY (A.) - Le lysozyme hier et aujourd'hui.- Congrès d'Hygiène bucco-dentaire, Hygie, p. 5 (Janvier 1961).

DENYS et LECLEF - La cellule. Paris (1895).

DIETRICH - Die Bedeutung der Mikroorganismen der mundhöhle für den menschlichen Organismus.-
Praq. Med. Wschr., n° 38, p. 475 (1890).

DOBROJA (T.-E.) - Lysozyme. Vestnik Mikrobiol. Epidesiol i Parazitol. 16 : 482-502 (1939).

DOLD (H.) - Der Biologie, p. 223 (1934).

DOLD (H.) - Zbl. Bakt. I. Orig., t. 136, p. 383 (1936).

DOLD (H.) - Bericht über die 17. Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiol., in Berlin (1937).
Neue Beobachtungen über antibakterielle Hemmungsstoffe (Inhibine) u. antibakterielle wandlungsstoffe (Mutine).- Zbl. Bakt. I. Orig., t. 140, p. 265 (1937).

DOLD (H.) - Über antibakterielle Eigenschaften tierischer und menschlicher Sekrete (Haut, Nase, Bronchial-Speichel).- Med. Klin., t. I (1938).

DOLD (H.) - Die Bakterien-Inhibinwirkung (bakteriostatische Wirkung) sterilen sub-maxillaren Speichels des Hundes.- Zschr. Hyg., t. 124, p. 519 (1943).

DOLD (H.) - Die Inhibition (Keimvermehrungshemmung) als Abwehrmittel der normalen Tracheal-Schleimhaut gegen Infektion.- Zschr. Hyg., t. 124, p. 528 (1943).

DOLD (H.) - Zschr. Hyg., t. 124, p. 579 (1943).

DOLD (H.) u. BARCZYK - Besitzt das menschliche Sperma antibakterielle Schutzstoffe ? Zschr. Hyg.,

t. 123, p. 494 (1942).

DOLD (H.) u. DECK (F.-W.) - Über antibakterielle Hemmungsstoffe im sterilen Urin.- Zschr. Hyg., t. 123, p. 383 (1942).

DOLD (H.), DU DCHENG HSING DZIAO - Nachweis antibakterieller leicht u. hitzeempfindlicher Hemmungsstoffe (Inhibine) im Naturhonig (Bienenhonig).- Zschr. Hyg., t. 120, p. 155 (1937).

DOLD (H.) u. FEIGS (F.) - Mangel an antibakteriellen hemmungsstoffen in Sekreten geschlossener Körperhöhlen.- Zschr. Hyg., t. 122, p. 692 (1942).

DOLD (H.), LACHELE (W.), DU DCHENG HSING - Über antibakterielle Hemmungsstoffe des menschlichen Speichels.- Zschr. Hyg., t. 118, p. 385 (1936).

DOLD (H.) u. OCHSENREITHER - Untersuchungen über die Tbe. feindliche Wirkung des Speichels im Vergleich zu der des Blutserums.- Zschr. Hyg., t. 123, p. 50 (1940).

DOLD (H.) u. WEIGMANN - Kiel Med. Ges., 26 Jan. 1933.

DOLD u. WEIGMANN - Über die Wirkung des menschlichen Speichels auf Diphtheriebazillen.- Zschr. Hyg., t. 116, p. 158 (1934).

DOLD u. WEIGMANN - Über Rachen u. Nasenimmunität gegen Diphtheriebazillen bei Meerschweinchen u. Affen.- Zschr. Hyg., t. 116, p. 146 (1934).

DOLD, WIZEMANN u. KLEINEN - Über antibakterielle Hemmungsstoffe (Inhibine) u. antibakterielle Wandlungsstoffe in der frischen, rohen, unter

sterilen Kautelen entnommenen Milch (Kuh u. Frauenmilch).- Zschr. Hyg., t. 119, p. 524 (1937).

DONON (I.-K.) - Lysozyme in Therapy of Ulcerative Keratitis.- Vestnik Oftal'sol (Sovet) 9 : 838-42 (1926).

DORELLO (U.) - Lysozyme Activity in Serum of various Animals.- Boll. Soc. Ital. Biol. Spec. 23 : 1107-9 (1947).

DORFMAN (V.-A.) - Bacteriolysis II. Kinetics of the Lysozyme Lysis Byull. Eksp'tl.- Biol. Med. 14 (n° 1) : 112-4 (1943).

DORFMAN (V.-A.) - Physicochemical Nature of Bacteriolysis.- Nature, 153 : 169-70 (1944).

DORFMAN (V.-A.) and KARAKASH (E.-L.) - Bacteriolysis I. Study of the oxidation-reduction and electrokinetic potentials in the process of bacteriolysis, Byull. Eksp'tl.- Biol. Med. 13 (n° 5-6): 48-52 (1942).

DORFMAN (V.-A.) and MOLDAVSKAYA (E.-A.) - The physicochemical nature of bacteriolysis.- Am. Rev. Soviet Med. 2 : 271 (1945).

DORFMAN (V.-A.), MOLDAVSKAYA (E.-A.), KASTORSKAYA (T.-L.) and ZASYPKINA (P.S.) - The physico-chemical nature of antibacterial action.- Biokhimiya 10 : 407-22 (in English, 421-2) (1945).

DORFMAN (V.-A.), MOLDAVSKAYA (E.-A.), KASTORSKAYA (T.-L.) and ZASYPRINA (P.-S.) - The physicochemical nature of antibiotic action.- Am. Rev. Soviet Med. 3 : 500-10 (1946).

DORFMAN (V.-A.) and SCHERBACHEVA (D.-P.) - Primary of bacteria under influence of antibiotics.- Doklady. Akad. Nauk. 969-72 (1948).

DOUDOROFF (M.) - Studies on the phosphorolysis of sucrose.- V. Biol. Chem., 151, 351 (1943).

DUBOIS-PREVOST (R.) - Le sucre lysozymé et le milieu buccal.- Congrès d'Hygiène Bucco-dentaire, 1960.- Hygie, p. 8 (Bibliographie) (Janvier 1961) - Entretiens de Bichat, 1960.

DUBOS (R.) (non publié) - Cf. MEYER - J. Biol. Chem., t. 113, p. 479 (1935).

DUBOS (R.-J.) - J. exp. Med., t. 65, p. 875 (1937).

DU DCHENG HSING - Dissertation Tubingen (1935).

DULISCOURT - Recherches expérimentales sur une substance bactériolytique dérivée des germes antagonistes.- Bull. Inst. Pasteur, p. 340 (1941).

DUNGERN u. HIRSCHFELD - Zschr. Immunf., t. 8, p. 554 (1910).

EDITORIAL - A questionable approach to the relation between sugar and dental caries.- J.A.D.A. (28 Nov. 1941).

EHLENPREISS (S.), WARNER (R.C.) - Interaction of corn-albumine and lysozyme.- Fed. Proc., t. 13, p. 203 (1954).

EPSTEIN (L.-A.) and CHAIN (E.) - Some observations on the preparation and properties of the substrate of Lysozyme.- Brit. J. Expt. Path. 21 : 339-54 (1940).

- EDINGER u. CLEMENZ - Zschr. klin. Med., t. 59, p.218 (1906).
- EDINGER u. TREUPEL - Untersuchungen über Rhodanverbindungen.- Munch. Med. Wschr. n° 93 (1902).
- EIGENBERGER (E.) - J. prakt. Chem., t. 130, p. 75 (1931).
- EISKAMP (E.-H.) and PARK (L.-K.) - J. inf. Dis., t.28, p. 67 (1921).
- ENDO - Immunisatorische untersuchung der Streptokokkenarten im Mund.- Zschr. Immunf., t. 84, p.410 (1935).
- ERMOL' EVA (Z.-V.) - Enzyme-like antibacterial agents. Trans. VI. Mendeleev Congr. Theoret. and Applied Chem. 1932, 3, part. 2, 120-2 (1935).
- ERMOL' EVA (Z.-V.) - Lysozymes.- Uspekhi Sovremennor Biol. 9 (n° 4) : 68-80 (1938).
- ERMOL' EVA (Z.-V.) and BUYANOVSKAYA (L.-S.) - The nature of "Lyso-enzymes".- Zentr. Bakt. Parasitenk. 122 : 167-170 (1931).
- ERMOL' EVA (Z.-V.) and BUYANOVSKAYA (L.-S.) - Lysozyme, its properties and applications.- Microbe variability Conference, (1936), 459-70.
- ERMOL' EVA (Z.-V.) and BUYANOVSKAYA (L.-S.) - Lysozyme. Its properties and applications. Acta Med. U.R.S.S. I : 248-57 (in French) (in Russian 258-9) (1938).
- ERMOL' EVA (Z.-V.) and BUYANOVSKAYA (L.-S.) - Lysozyme in summer diarrheas.- Soviet Med. 4 : 14-5 (1940).

ERMOL' EVA (Z.-V.) and BUYANOVSKAYA (L.-S.) - Lysozyme and phagolysozyme in combating summer diarrhea.- Pediat. Prat. Sao-Paulo, 15 : 223-6 (1944).

EVANS (H.), MEYER (K.), SIMPSON (M.) - Mem. Univ. California, p. 11 (1933).

FABRICANT, NOAH (D.) - The relation of the pH of nasal secretions in situ to the activity of Lysozyme; report of a case of experimentally induced allergic rhinitis.- Arch. Otolaryngol. 41 : 53-5 (1945).

FEIGS (F.) - Dissertation Freiburg i. Breisgau (1938).

FEENEY (R.-E.), DUCAY (E.-D.) and MAC DONNEL (L.-R.) - Inactivation of Lysozyme by trace elements.- Federation Proc. II, n° 1, Part. I : 209-10 (1952).

FEINER, ROSER, KARL MEYER and ANITA STEINBERG - Bacterial Lysis by Lysozyme.- J. Bact. 52 : 375-84 (1946).

FERRIER (Edm.) - Recherches sur les germes de la bouche de l'homme et sur leurs localisations.- Thèse Lausanne (1928).

FEVOLD, HARDY (L.) and ALDERTON (G.) - Lysozyme (Crystalline : from egg white).- Biochemical preparations (John Wiley & Sons, inc. New-York) I : 67-71 (1949).

FEVOLD, HARRY (L.) - Egg proteins. Advances in protein chemistry.- Academic Press Inc. VII : 187-252 (1951).

FIACCAVENTO, WALTER and DOMENICO NATALE - Enhancement

in vitro of the antibacterial power of sulfonamides by Lysozyme.- Arc. Sci. Med. 91 : 378-80 (1951).

FINDLAY (G.), MARSHALL - A contribution to the etiology of experimental keratomalacia.- Brit. J. Exptl. Path. 6 : 16-21 (1925).

FLANAGAN (P.), LIONETTI (F.) - Lysozyme distribution in blood.- Blood, t. 10, p. 497 (1955).

FLEMING (Alexander) - Remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions.- Proc. Roy. Soc. (London) 93 B : 306-17 (1922).

FLEMING (Alexander) - B.J. Exp. Pathol., t. 3, p. 252 (1922).

FLEMING (Alexander) - A comparison of antiseptics on bacteria and on leucocytes.- Proc. Roy. Soc. Serie B, t. 96 (1924).

FLEMING (Alexander) - B. J. Exp. Pathol., t. 8, p. 214 (1927).

FLEMING (Alexander) - Arris and gale lecture on Lysozyme a bacteriolytic ferment found normally in tissues and secretions.- The Lancet, t. I, p. 217 (1929).

FLEMING (Alexander) - Lysozyme (President's Address).- Proc. Roy. Soc. Med. 26 : 71-84 (1932-3).

FLEMING (A.) and ALLISON (V.-D.) - A bacteriolytic substance "lysozyme" found in secretions and tissues.- Brit. J. Exptl. Path., 252-60 (1922).

FLEMING (A.) and ALLISON (V.-D.) - Further observa-

tions on a bacteriolytic element found in tissues and secretions.- Proc. Roy. Soc. (London), 84 B : 142-51 (1922).

FLEMING (A.) and ALLISON (V.-D.) - On the antibacterial power of egg white.- The Lancet, p.1303 (1924):

FLEMING (A.) and ALLISON (V.-D.) - On the specificity of the protein of human tears.- B. J. Exp. Pathol., t. 6, p. 87 (1925).

FLEMING (A.) and ALLISON (V.-D.) - The development of strains of bacteria resistant to lysozyme action and the relation of lysozyme action to intracellular digestion.- Brit. J. Exptl. Path. 8 : 214-8 (1927).

FLOREY (H.) - The relative amounts of Lysozyme present in the tissues of some mammals.- Brit. J. Exptl. Path. II : 251-61 (1930).

FOGELSON (S.-J.) and LOBSTEIN (O.-E.) - Role of Detergent complexes in experimental gastric and duodenal ulcers.- Proc. Soc. Exptl. Biol. Mod. 75 : 334-7 (1950).

FRADKIN (M.-Y.) and others - Lysozyme therapy of eye infections.- Vestnik Oftal (Sovet), 6 : 383-91 (1935).

FRADKIN (M.-Y.), BEKETOVSKIY (N.-P.) and LEVINA (L.-S.) - Lysozyme in postoperative ocular infections.- Vestnik Oftal II : 496-500 (1937).

FRAENKEL-CONRAT, HEINZ - The essential groups of Lysozyme, with particular reference to its reaction with iodine.- Arch. Biochem. 27 : 109-24 (1950).

FRAENKEL-CONRAT, HEINZ (L.), MITZI COOPER and HAROLD S.), OLCOTT - Reaction of CH_2O with proteins.- J. Am. Chem. Soc. 67 : 950-4 (1945).

FRAENKEL-CONRAT (H.-A.), MOHAMMAD (E.-D.), DUGAY and MECHAM (D.-K.) - Molecular weight of Lysozyme after reduction and alkylation of the disulfide bonds.- J. Am. Chem. Soc. 73 : 625-7 (1951).

FRAENKEL-CONRAT; HEINZ (L.) and HAROLD (S.), OLCOTT - Esterification of proteins by alcohols of low molecular weight.- J. Biol. Chem. 161 : 259-68 (1945).

FRANK (M.) - Relation of Lysozyme to A-avitaminosis.- Monatschr. Kinderheilk. 60 : 345-9 (1934).

FREUDENBERG u. EICHEL - Liebigs Annals, t. 510, 1934, t. 518 (1935).

FRIEDBERGER - Zbl. Bakt. I Orig., t. 30, p. 336.

FRIEDBERGER (E.) and HODER (F.) - Lysozyme and flocculation phenomenon of egg white 2.- Immunitätsforsch 74 : 429-47 (1932).

FRIEDENREICH u. WITH - Über B. Antigen u. B Antikörper bei Menschen u. Tieren.- Zschr. Immunf., t. 78, p. 152 (1933).

FRIEDENREICH - Über die Auffassung von den Ausscheidern u. Nichtausscheidern serologischer Gruppensubstanz.- Zschr. Immunf., t. 91, p. 39 (1937).

FRIEDENREICH, THYSSEN, HARTMANN - J. Immun., t. 37, p. 435 (1939).

FROMAGEOT (Claude) - Lysozyme. VIII^e Congr. Chim. Biol., I : 63-84 (1948) - (Suppl. to Bull. Soc. Chim. Biol., 30).

FROMAGEOT (Claude) - The quantitative analysis of amino-acids in proteins : Insulin and Lysozyme. Cold spring Harbor Symposia on Quant.-Biol., 14 : 49-54 (1949).

FROMAGEOT (Claude) and GARILHE (Michel-Privat de) - The amino-acid composition of Lysozyme. I- Aromatic acids, dicarboxylic acid and hexonic bases.- Biochim. & Biophys. Acta, 3 : 83-91 (1949) (in French).

FROMAGEOT (Claude) and GARILHE (Michel-Privat de) - Amino-acid composition of Lysozyme.- Biochim. & Biophys. Acta 4 : 509-17 (1950) (in French).

FROMAGEOT (Claude) and SCHNEK (G.) - The ultra-violet spectra of Lysozyme with consideration of the ultra-violet spectra of different amino-acids and their peptides.- Biochim. & Biophys. Acta 6 : 113-22 (1950).

GALIPPE - C.R. Soc. Biol. (Fév. 1894).

GENGOV - Ann. Inst. Pasteur, t. 35 (1921).

GIRFANOVA (Kh.-N.) - Protistocidal properties of egg white protein and of its lysozyme.- Doklady Akad. Nauk SSSR, 68 : 941-3 (1949).

GIRFANOVA (Kh.-N.) - Changes of bactericidal properties of natural protein and lysozyme of chicken egg in course of incubation.- Doklady Akad. Nauk SSSR, 68 : 1105-8 (1949).

GILDEMEISTER - Untersuchungen über das Lysozym.-
Zbl. Bakt. I Orig., t. 136, p. 408 (1936).

GILDEMEISTER u. NAUSTADT - Zbl. Bakt. I Orig., t. 133,
p. 101 (1934).

GLADSTONE (G.-P.) - The effect of cultural conditions
on the susceptibility of bacillus arthracis
to Lysozyme.- Brit. J. Exptl. Pathol., t. 36,
p. 363 (1955).

GLASS JERZY (Georges-B.) , PUGH (Betty-L.), GRACE
(William-J.) and STEWART WOLF - The treatment
of human gastric and colonic mucus with Lyso-
zyme.- J. Clin. Invest. 29 : 12-9 (1950).

GLASSMAN, HAROLD (N.) and DOROTHY-M. MOLNAR - Precipi-
tation and inhibition of Lysozyme by surface
active agents.- Arch. Biochim. and Biophys.,
32 : 170-80 (1951).

GODIN - Versuche über Antikörperbildung gegen Nuzin.-
Zschr. Immunf., t. 96, p. 320 (1936).

GOHAR - On the Lysozym.- Zbl. Bakt. I Orig., t. 119,
p. 240 (1930).

GOLDSWORTHY (N.-E.) and FLOREY (H.) - Some properties
of mucus with special reference to its anti-
bacterial function.- Brit. J. Exptl. Path. II:
192-203 (1930).

GOTSCHLICH (E.) - Allgemeine Morphologie u. Biologie
der Pathogenen Mikroorganismen.- In Kolle,
Krauss, Uhlenhuth, t. I/I, p. 33-55 (1929).

GRABNER - Zschr. Stomat., t. 16, 17 et 19, p. 933
(1934).

- GRATIA (A.) - Ann. Inst. Pasteur, t. 56, p. 307 (1936).
- GRACE, WILLIAM (J.), SETON (Paul-H.), STEWART WOLF and WOLF (Harold-G.) - Study of the human colon.- I- Variations in concentrations of Lysozyme with life situation and emotional state.- Am. J. Med. Soc. 217 : 241-51 (1949).
- GRATIA (André) and GORESKY (Ladislav) - Ultracentrifugation of the bactericidal substances of normal rabbit serum.- C.R. Soc. Biol. 126 : 1252-4 (1937).
- GRATIA (A.) and GORESKY (L.) - The ultra centrifugation of immune bodies and of normal bactericidal substances. 2 Immunitätsforsch 93 : 18-26 (1938).
- GRAY (S.-J.) and others - Studies on Lysozyme in ulcerative colitis.- Gastro-enterology, 16 : 687 (1950).
- GRAY (S.-J.), REIFENSTEIN (R.-W.), BENSON (J.-A.), YOUNG (Jr. and J.-C.) - Treatment of ulcerative colitis and regional enteritis with ACTH: Significance of fecal Lysozyme.- Am. Med. Assoc. Arch. Intern. Med. 87 : 646 (May 1951).
- GRAY (Seymour-J.), REIFENSTEIN (Ribert-W.), GORDON YOUNG (J.-C.), SPIRO (Howard-M.) and CONNOLLY (Edward-P.) - The source of gastric lysozyme. J. Clin. Invest. 29 : 1595-600 (1950).
- GRECO (A.) - The Lysozyme potency of blood serum in physiological conditions and in some diseases of surgical interest.- La Settimana Medica (n° 14-17) : 148-50 (1948).
- GREEN (F.-Charlotte) and SCHROEDER (W.-A.) - A termi-

nal amino-acid residue of Lysozyme as determined with 2,4 Dinitro-fluorobenzène.- J. Am. Chem. Soc. 73 : 1385 (1951).

GREENSBERG (D.-M.) - J. Biol. Chem., t. 82, p. 545 (1929).

GREENBLATT (I.-J.), MENDEL JACOBI and COHEN (Theodore D.) - Effect of a lysozyme inactivating anion exchange polymer in the treatment of peptic ulcer. Experimental and clinical study.- Am. J. Digestive Diseases 18 (n° 12) : 362-8 (1951).

GRIGNOLO (A.) - Possible interference between antibacterial effects of penicillin and lysis due to lacrimal Lysozyme.- Boll. d'Ocul. 26 : 699-709 (1947).

GUERRISI (G.) - Lysozyme content during tonsillar infections : 21 bases.- Acta Med. Ital. (Suppl. 2), 3 : XLVII-LIII (1948).

GRULA (E.-A.) et HARTSELL - Action du lysozyme et son rapport avec l'effet Nakamura.- J. of Bact., t. 68, p. 302, Bibliographie (1954).

GRULA (E.-A.) - Lysozyme and morphological alteration induced in *Micrococcus lysodeikticus*.- J. Bact., t. 68, p. 171-177 (1954).

GUNDEL - Zschr. Hyg., t. 117, p. 66 (1936).

GUNDEL u. HINSTEOT - Munch. Med. Wschr., t. 72, p. 1074.

GUNDEL u. TIETZ - Zschr. Hyg., t. 116, p. 439 (1934).

HALLAUER (C.) - Lysozyme content of conjunctival sac

and tears.- Arch. Augensheilk. 103 : 199-215 (1930).

HALLAUER (C.) - Über das Lysozym.- Zschr. Bakt. I Orig., t. 114, p. 519 (1929).

HAMMERSCHLAG (R.) - Frankf. Zschr. Pathol., t. 18, p. 152 ; t. 18, p. 160 ; t. 25, p. 272.

HAMMERSCHLAG (R.) u. LAQUER - Frankf. Zschr. Pathol., t. 11, t. 17, t. 18.

HARTMANN - Sur le facteur anti-groupe dans les glandes salivaires et la salive de l'homme.- C.R. Soc. Biol., t. 131, p. 254 (1939).

HARTMANN (G.) u. HARTMANN (J.) - Destruction of Group antigens by enzymes.- Act. Pathol. micro-biol. Scand., t. 18, p. 365 (1941).

HARPERN - Zschr. Immunf., t. II, p. 609 (1911).

HARTSELL (S.-E.) - The never knowledge pf Lysozyme and bacteria.- Proc. Indiana Acad. Sci. 57, 44-53 (1948).

HAUSSMANN (A.) - Über bakterizide Hemmungstoffe.- Arch. Hyg., t. 95, p. 78 (1925).

HAWTHORNE (J.-R.) - The action of egg white Lysozyme on ovomucoid and ovomucin.- Bioch. et Biophys. Acta 6 : 28-35 (1950). (In English).

HAWTHORNE (J.-R.) - Note on the products formed in lysis of *Micrococcus Lysodeikticus* by egg white Lysozyme.- Bioch. & Biophys. Acta 6 : 94-6 (1950).

HEGEMANN - Neue Versuche zur Klärung der keimschädigenden Wirkung des menschlichen Speichels.- Zschr. Hyg., t. 124, p. 202 (1943).

HENDRIX (J.-L.), WESTFALL (B.-B.), RICHARDS (A.-N.)- J. Biol. Chem., t. 116, p. 735 (1936).

HENLE (W.) - Zur Frage der Ausscheidung von Gruppen und Speichelspezifischer Substanz.- Zschr. Immunf., t. 80, p. 171 (1933).

HERBERT (Denis) and PINSENT (Andrey-Jane) - Crystalline bacterial catalase.- Nature, 160 : 125-6 (1947).

HERBERT (D.) and PINSENT (A.-Jane) - Crystalline bacterial catalase.- Bioch. J. 43 : 193-202 (1948)..

HETTICHE (O.-H.) - Klin. Wschr., t. I, p. 80 (1935) ; Zbl. Bakt. I Orig., t. 134, p. 421 (1935) ; Zschr. Hyg., t. 117, p. 33 (1936).

HEWITT (Leslie-F.) - Effect of Lysozyme on the oxidation. Reduction potentials of *M. Lysodeikticus* cultures.- Biochem. J. 25 : 1452-7 (1931).

HILDING (A.) - Changes in Lysozyme content of nasal mucus during colds.- Arch. Otolaryng. 20 : 38-46 (1934).

HILDING (A.-C.) - Studies in common cold and nasal physiology (changes in Lysozyme content of nasal mucus during cold).- Trans. Am. Laryngol. Assoc. 56 : 253-71 (1934).

HILDING (A.-C.) - One of natural defense factors of

eye.- Minnesota 18 : 360-5 (1935).

HODER, DRIEDRICH - The action of Lysozyme related to that of an immune body.- Z. Immunitätsforsch. 70 : 457-8 (1931).

HOERMAN - Le lysozyme, ses caractéristiques dans la salive parotidienne, sous-maxillaire et sublinguale.- Proc., t. 92, n° 4, p. 875 (1956).

HOERMAN - Lysozyme : its characteristics in human parotides and sub. maxillo-lingual saliva.- Proc., t. 92, n° 4, p. 875 (1956).

HOLIDAY (E.-R.) - Biochem. J., t. 30, p. 1795 (1936).

HOLYOKE (Douglas) and JOHNSON (Frank-H.) - The influence of hydrostatic pressure and pH on the rate of lysis of *Micrococcus Lysodeikticus* by Lysozyme.- Arch. Biochem. Biophys. 31 : 41-8 (1951).

HOLZL - Antagonistische Wirkung der Mundstreptokokken auf Diphtheriebazillen.- Zschr. Hyg., t. 123, p. 500 (1941).

HOLSNECHT (E.) and POLI (Gino) - Analysis for Lysozyme by plate test with *Micrococcus Lysodeikticus*.- Boll. Ist. Sieroterap. Milan, 29 : 194-201 (1950).

HUGENSCHMIDT (H.-C.) - Etude expérimentale de divers procédés de défense de la cavité buccale contre l'invasion des bactéries pathogènes.- Ann. Inst. Pasteur, t. 10, p. 546 (1896).

HUGENSCHMIDT (H.-C.) - Experimental study of the different modes of protection of the oral cavity

against pathogene bacteria.- Dental Cosmos
(Oct. 1896).

IGLESIAS PINTO (Maria) - Extraction, purification and
titration of Lysozyme.- Rev. Quim. Farm.
(Santiago, Chili), 8 (n° 96) : 6-14, 19 (1951).

IGNATIUS - Über antibakterielle Hemmungsstoffe im
Schleimigen Nasensekret.- Zschr. Hyg., t. 118,
p. 444 (1936).

J.A.M.A. EDITORIAL - Lysozyme and ulcerative colitis.-
J. As. Med. Assoc. (n° 8) : 653 (1952).

JACOB - Dissertation: Freiburg i. Breisgau (1837).

JAMES (William M.) - The Lysozyme content of tears.-
Am. J. Ophthalmology, 18 : 1109-13 (1935).

JELMOJEVA (Z.-W.) et BUJANOWSKAJA (I.-S.) - Über die
Natur des Lysozyms.- Zbl. Bakt. I Orig., t.
122, p. 267 (1930).

JELMOJEVA (Z.-W.) et BUJANOWSKAYA (I.-S.) - Acta
Medica U.R.S.S., t. I, p. 248 (1938).

JELMOJEVA (Z.-W.) et BUJANOWSKAJA (I.-S.) - Lysozym,
seine Eigenschaften u. Anwendungen, in Arbeiten
der wissenschaftlichen Konferenz in Kiew 1936,
p. 459-470. Cf. Zbl. Bakt. II Ref., t. 137,
p. 487 (1939).

JOOS - Untersuchung über den Mechanismus der Aggluti-
nation.- Zschr. Hyg., t. 36, p. 422 (1901).

JOSEPH (J.-H.) et SHAW - Activité du lysozyme.-
Bacteriological Proceedings, p. 122 (1951).

- JURUSZYNSKA (Janina) - Sur l'action bactéricide des larmes.- Bull. Inst. Pasteur, p. 441 (1940).
- KAMRIN (B.-B.) - The effects of a high carbohydrate diet on the teeth of parabiose albino rats.- J.D.R., n° 2, vol. 33 (April 1954).
- KAMRIN (B.-B.) - Local and systemic cariogenic effects of refined dextrose solution.- J.D. Res., vol. 33, n° 6 (Déc. 1954).
- KANTOROWICZ (R.-F.) - Karies und Kriegsernährung.- Deutsche Zahnartztl Zilsch. 18, supp. 41 (June 1953).
- KAUERZ - Untersuchung über die Ausscheidung von B. Gruppensubstanz in Speichel.- Zschr. Immunf., p. 460 (1938).
- KEMALI, DARGUT - Behavior of blood Lysozyme in Dysthria.- Acta Neurol. (Naples) 4 : 527-33 (1949).
- KERN (Raymond A.), KINGKADE (Mary-Jane), KERN (Stanley-F.) and OTTOL BEHRENS - Characterization of the action of lysozyme on Staphylococcus aureus and on Micrococcus lysodeikticus.- J. Bact. 61 : 171-8 (1951).
- KERTESZ (Denis) and CASELLI (Patrio).- Absorption spectrum of oxidized Lysozyme.- Bull. Soc. Chim. Biol. 32 : 583-86 (1950).
- KERTESZ (Denis) and TERI (Mario) - Reversible inactivation of Lysozyme by the system Polyphenol Oxidase Plavan and Diphenol (so-called Tyrosinase).- Compt. R. Soc. Biol. 144 : 923-4 (1950).

KESTZJUS u. MARTIN (J.) - Pflügers Archiv., t. 239,
p. 408 (1937).

KIGASAWA (T.) - Antigene Eigenschaften des Lysozyms.-
Zschr. Immunf., t. 57, p. 146 (1928).

KIGASAWA (T.) - Lysozyme of egg white 2.- Immunitäts-
forsch (1927).

KIGASAWA (T.) - Antigenic properties of Lysozyme 2.-
Immunitätsforsch 57 : 146-52 (1928).

KIMURA (S.-H.) - Untersuchungen über Lysozymswirtung
im Tierkörper.- Arch. Hyg., t. 96, p. 272
(1925).

KIN (J.) - Chos. Med. Assoc, t. 30, p. 283 (1940).

KLEMPARSKAYA (N.-N.) - Flocculation of bacteria by
lysozyme z. Microbiol. Epidemiol.- Immunitäts-
forsch (U.R.S.S.), n° 2-3 : 124-8 (1939).

KLIEWE - Zbl. Bakt. I Orig., t. 101, p. 6/44-199
(1927).

KLETZINSKY - Arch. Phys. u. Pathol. Chem., t. V,
p. 172 (1852).

KLOTZ (Irving-M.), GRISWOLD (Patricia) and GRUEN
(Dieter-M.) - Infrared Spectra of some proteins
and related substances.- J. Am. Chem. Soc. 71:
1615-20 (1949).

KLOTZ (Irving-M.), URQUHART (Jean-M.) and WEBER
(Wendell-W.) - Penicillin - Protein complexes.-
Arch. Biochem. 26 : 420-35 (1950).

- KLOTZ (Irving-M.) and WALKER (F.-Marian) - Complexes of Lysozyme.- Arch. Biochem. 18 : 319-25 (1948).
- KNOELL - Ein Beitrag zur Prüfung von Bakterienfilter.- Zschr. Hyg., t. 121, p. 298 (1938).
- KNORR - Cf. Kolle - Kraus - Uhlenhuth, t. II, p. 682 (1929).
- KNORR - Mitt. d. Zentralbandes f. Des u. Hyg., t. 6.
- KNORR - Keimschadigende Stoffe (Bakterionoxine) im Mundspeichel.- Arch. Hyg., t. 126, p. 59 (1941).
- KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH - Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.
- KOLLE, LAUBHEIMER u. VOLLMAR - Wissenschaftliche Woche zu Frankfurt. Probleme der Bakteriologie-Immunologie u. experimentellen Therapie, t. III, p. 9 (1935).
- KOPELOFF (N.), HARRIS (M.-M.) and GINN (B.-Mc) - Lysozyme in saliva.- Am. J. Med. Sci., 184 : 632-7 (1932).
- KORCHUN - Ann. Inst. Pasteur (1900).
- KOSSJAKOW (P.-N.) - Zschr. Immunf., t. 99, p. 221 (1941).
- KRUGER - Dtsch. Wschr. Zoonhlkde, t. I, p. 517 (1922).
- KUSTER (E.) in Kolle - Kraus - Uhlenhuth, t. VI/1, p. 354 (1930).

KUTTNER - Proc. exp. Biol. Med., t. 18 (1921).

KRISS (A.-E.) - The Lysozyme in Actinomycetes.-
Microbiology (U.R.S.S.), 9 (n° 1), 32-8 (in
English), 38 (1940).

LACHELE - Dissertation Tubingen (1935).

LANDSTEINER (K.) - J. exp. Med., t. 63, p. 185 (1936).

LAER (Walter von) - Les microbes de la bouche.-
Thèse Genève, n° 14 (1926).

LANGMUIR (I.) - J. Amer. Chem. Soc., t. 38, p. 2221
(1916).

LASHCHENKO (P.) - The effect of egg albumin in killing
spores and in retarding development.-
Z. Hyg. 64 : 419-27 (1909).

LATO (Michèle) and COLUCCIA (Silvana) - Lysozyme in
the first stages of (human) growth.- Riv. Biol.
(Perugia) 41 : 477-88 (1949).

LAURENCE (William-L.) - Possible identity of "Avidin"
and egg white - Lysozyme.- Science, 99 : 392-
3 (1944).

LAWRENCE (C.-A.) and KLINGEL (H.) - Effects of Azo-
sulfonamides on Lysozyme.- Proc. Soc. Exptl.
Biol. Med. 52, 129, 30 (1943).

LEDINGHAM (J.-C.-G.) - Medical research council system
of bacteriology.- London H.M. Stationary Offi-
ce, t. 6, p. 37 (1929).

LEHRS - Über gruppenspezifische Eigenschaften des

menshlichen.- Zschr. Hyg., t. 66, p. 175 (1930).

LENTI (Gianfranco) - Determination of Lysozyme.
Himimal Lytic Unit.- Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 22 : 847-8 (1946).

LEVADITI - Bull. Inst. Pasteur, t. 12, p. 481 (1914).

LEVINTHAL (W.) - Zschr. Hyg., t. 110, p. 182 (1929).

LEWIS (J.-C.) and OLCOTT (Harold-S.) - Lactobacillus assay method for I (+). Glutamic acid.-
J. Biol. Chem. 157 : 265-85 (1945).

LEWIS (J.-C.), SNELL (N.-S.), HIRSCHMANN (D.-J.) and FRANENKEL-CONRAT (Heine) - Amino-acid composition of Egg Proteins.- J. Biol. Chem. 186 : 23-35 (1950).

LINEWEAVER (Hans) and JANSEN (Eugène-F.) - Non-proteolytic non-oxidative enzymes.- Am. Rev. Biochem. 14 : 69-90 (1945).

LINZ (Roger) - Some properties of purified Lysozyme.-
Ibid., 1281-2.

LITWACK (G.) - Growth of Micrococcus lysodeikticus as substrate for lysozyme.- Proc., t. 91, n° 2, p. 290 (1956).

LITWACK (G.) - Photometric determination of lysozyme activity.- Proc., t. 89, n° 3, p. 40 (1955).

LOBSTEIN (Otto-E.) and FOGELSON (Samuel-J.) - The effect of detergent complex on the rate of secretion of gastric juice and its components in total pouches of the stomach.- Am. J. Di-

gestive Diseases 18 (n° 7) : 213-4 (1951).

LOBSTEIN (Otto-E.) and FOGELSON (Samuel-J.) - Lysozyme activity in gastric juice of normal adults : Preliminary report.- Ibid., n° 9, 282-3 (1951).

LOBSTEIN (Otto-E.) and FOGELSON (Samuel-J.) - The effect of chloride concentration in determination of Lysozyme activity.- Ibid., n° 10 : 298 (1951).

LOCKEMANN (G.) u. ULLRICH (W.) - Zur Kenntnis der Keimschädigenden Wirkung von Rhodanildon I.- Zschr. Hyg., t. III, p. 417 (1930).

LOCKEMANN (G.) u. ULLRICH (W.) - Zur Kenntnis der Keimschädigenden Wirkung von Rhodanilden II.- Zschr. Hyg., t. 117, p. 777 (1936).

LOCKEMANN (G.) u. ULLRICH (W.) - Zur Kenntnis der Einwirkung saurer u. alkalischer Rhodanlösungen auf Tho-Bazillen, 3. Mitt.- Zschr. Hyg., t. 118, p. 117 (1936).

LOCKEMANN (G.) u. ULLRICH (W.) - Zschr. Hyg., t. 114, p. 584 (1932).

LOCKEMANN (G.) u. ULLRICH (W.) - Ein Vorschlag zur Schutzmassnahme gegen Bakterienansteckung durch den Mund.- Zbl. Bakt. I Orig., t. 136, p. 284 (1936).

LOCKEMANN (G.), HEINKEN - Zur Kenntnis der Keimschädigenden Wirkung von Rhodmiden IV.- Zschr. Hyg., t. 120, p. 1 (1937).

LODE - Experimentelle Untersuchungen über Bakterien Antagonismus.- Zbl. Bakt. II Ref., t. 33, p. 207 (1903).

- LONGSWORTH (Lewis-G.), CANNAN (R.-Keith) and Mac INNES (D.-A.) - An electrophoretic study of the proteins of egg white.- J. Am. Chem. Soc. 62 : 2580-90 (1940).
- LYSOZYM (The) (Anonyme) - The Lancet, t. II, p. 455 (1941).
- Mac FADYAN - Zbl. Bakt. I. Orig., t. 32, p. 765 (1903).
- Mac LEOD - J. exp. Med., t. 67, p. 791 (1938).
- MAINI (G.) and SOZZI (F.) - Lysozymes in blood serum in infants of various ages.- Lattante, 20 : 9-19 (1949).
- MAKHLINA (M.-S.) - Lysozyme therapy of summer diarrhea.- Soviet Med. 4 : 9-10 (1940).
- MANWARING (W.-H.) - The nature of bactericidal substance in leucocytic extract.- J. exp. Med., t. 16, p. 249 (1912).
- MARGRAITH u. AMSTEIN - 14. Kongress der deutschen Dermat. Gesellschaft. Dresden.- The Lancet (1935).
- MARGULIS (L.-A.) - Lysozyme and phagolysosome in prophylaxis and treatment of acute diseases (intestinal) of children.- Soviet Med. 4 : 15-17 (1940).
- MARSHALL (Homer-C.), MOELLER (Hugo-C.) and KIRSNER (Joseph-B.) - Lysozyme production in response to injury of the gastro-intestinal tract in dogs.- J. Lab. and Clin. Med. 36, n° 6 : 960 (1950).

MARSHALL (Homer-C.), STROUGHTON (Richard-B.) and KIRSNER (Joseph-B.) - Polysaccharides in ulcerative colitis and normal human rectum compared by stains of biopsy specimens.- Proc. Soc. Exeptl. Biol. Med. 74 : 498-500 (1950).

MATTHIES - Beitr. Klin. Tbc., t. 73, p. 94 (1929).

MEISSNER - Zschr. Hyg., t. 72 (1912).

MELNIK - Lysozym typhoid fever, diphtheria and rheumatism. Charkoff, Metschnikoff Institute Monographs.- Zschr. Hyg., t. 72 (1912-1936).

MELNIK - Un phénomène observé pendant l'étude du lysozyme.- Bull. Inst. Metschnikoff, t. III, n° 1, p. 1, 1936. - Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK et TCHERVIAKOFF - Etudes comparatives des propriétés immunisantes de divers antigènes dysentériques.- Bull. de l'Institut Metschnikoff, t. II, p. 305, 1936 - Cf. Bull. Inst. Pasteur, 1080 (1937).

MELNIK et TCHERVIAKOFF - Propriétés antigéniques de lysats de B. typhiques obtenus par le lysozyme. Ibid., p. 311. Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK et TCHERVIAKOFF - Propriétés antigéniques de lysats de B. dysentériques obtenus par le lysozyme.- Ibid., n° 101. Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK et TCHERVIAKOFF - Nouvelle étude des caractères antigéniques des lysats de B. dysentériques obtenus par le lysozyme.- Bull. Inst. Metsch-

nikoff, t. III, n° 2, p. 21, 1935 - Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK et TCHERVIKOFF - Nouvelle observation sur l'activité immunisante des lysats de B. typhiques obtenus par le lysozyme.- Ibid., p. 350. Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK et CHARIFF (M.-S.) - Essais d'application du lysozyme dans quelques dermatoses.- Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937). - Bull. Inst. Metschnikoff, t. IV, n° 2, p. 245.

MELNIK et JOURBINE - Caractères généraux du lysozyme. Bull. Inst. Metschnikoff, t. II, n° 1, p. 5, 1935. - Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK et JOURBINE - Un phénomène observé pendant l'étude du lysozyme.- Bull. Inst. Metschnikoff, t. III, n° 2, p. 217, 1937 - Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK, JOURBINE et KOLESNIKOV - Présence du lysozyme chez les nourrissons.- Bull. Inst. Metschnikoff, t. II, n° 1, p. 17, 1937 - Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK et NATANSON (D.-M.) - Le lysozyme dans la maladie des yeux.- Bull. Inst. Metschnikoff, t. II, n° 1, p. 47, 1935 - Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK (M.-P.), NETSCHAJEWSKI (A.-M.), STAROBINETZ - L'action du lysozyme sur les microbes anaérobies.- Bull. Inst. Metschnikoff, t. II, n° 1, p. 31, 1935. Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK et PEOSNER (A.) - Le lysozyme dans la pratique

de l'hôpital p. les maladies infectieuses.-
Bull. Inst. Metschnikoff, t. II, n° 1, p. 55,
1935. Bull. Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MELNIK et ZEITLIN (A.-S.) - L'influence du lysozyme
sur les plaies suppurées.- Bull. Inst. Mets-
chnikoff, t. II, n° 2, p. 41, 1935 - Bull.
Inst. Pasteur, p. 1080 (1937).

MERKEL - Inhibine im Darm eines Kaninchens.- Zschr.
Hyg., t. 122, p. 425 (1941).

MERKEL - Dissertation Freiburg i. Breisgau, 1938.

MESROBEANU (L.) and NOEPPEL (O.) - Review of work on
Lysozyme.- Arch. Roumanies path. exptl. Micro-
biol. II : 247-72 (1938) (in French).

METSCHNIKOFF - Traité de l'Immunité et des Maladies
infectieuses. Paris.

MEYER (K.) - Gold S.M. Harbour Symposia quant. biol.,
t. 6, p. 91 (1938).

MEYER (K.) - Relation of Lysozyme to Avidin.- Science,
99 : 391-2 (1944).

MEYER (K.) - Mycolytic enzymes. Currents in bioche-
mical research : 277-90, New-York, 1946, Inter-
sciencePublishers.

MEYER (Karl), GELLHORN (Alfred), PRUDDEN (John-F.),
LEHMAN (William-L.) and STEINBERG (Anita) -
Lysozyme activity in ulcerative alimentary
Disease. II- Lysozyme activity in chronic
ulcerative colitis.- Am. J. Med. V, n° 4 :
496-502 (1948).

- MEYER (Karl) and HAHNEL (Eleanor) - The estimation of Lysozyme by a viscometric method.- J. Biol. Chem. 163 : 723-32 (1946).
- MEYER (Karl), HAHNEL (Eleanor) and STEINBERG (Anita)- Lysozyme of Plant Origin.- J. Biol. Chem. 163: 733-40 (1946).
- MEYER (K.), THOMPSON, PALMER (J.-W.), KHORAZO (D.) - Science, t. 79, p. 61 (1934).
- MEYER (K.) et PALMER (J.-W.) - J. Biol. Chem., t. 107, p. 629 (Année 1934).
- MEYER (K.), PALMER (J.-W.), THOMPSON (R.) and KHORAZO (D.) - The mechanism of Lysozyme action.- J. Biol. Chem. 113 : 479-86 (1936).
- MEYER (K.), PRUDDEN (John-F.), LEHMAN (William-L.) and STEINBERG (Anita) - Lysozyme content of the stomach and its possible relationship to peptic ulcer.- Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 65 : 220-1 (1947).
- MEYER (Karl), PRUDDEN (John-F.), LEHMAN (William-L.) and STEINBERG (Anita) - Lysozyme in chronic ulcerative colitis.- Ibid., 221-2.
- MEYER (Karl), THOMPSON (Richard), PALMER (John-W.) and KHORAZO (Devorah) - The nature of Lysozyme action.- Science, 79 : 61. (1934).
- MEYER (Karl), THOMPSON (Richard), PALMER (John-W.) and KHORAZO (Devorah) - The purification and properties of Lysozyme.- J. Biol. Chem. 113 : 303-9 (1936).
- MEYER (K.) - Lysozyme.- Bull. N.Y. Acad. of Med.,

t. 30, p. 995 (1954).

MIGLIOR (M.) - Sul contenuto di lisozima dell' novo di pollo incubato in rapporto alla cultura del virus expetico.- Revista dell' Istituto Siero ital., t. 29, p. 115 (1954).

MILLER - Die Mikroorganismen der Mundhole, die ortlichen u. allgemeinen Erkrankungen, welche durch dieselben hervorgerufen werden.- Leipzig. - J. Biol. Chem., t. 107, p. 629 (1934, 1896).

MILLER - Disch. Munschr. Zhntkde, p. 193 (1902).

MILLER (B.-F.) et van SLYKE (D.-D.) - J. Biol. Chem., t. 114, p. 583 (1936).

MILLS (Alb.) - L'action de la salive et du suc gastrique sur les bactéries. (Bruxelles, 1896).

MITCHELL (P.) - Liberation and osmotic properties of the protoplast of M. Lysodeikticus and Sarcina lutea.- J. of Gener. Microbiology, t. 15, p. 512 (1956).

MONIER (Roger) and FROMAGEOT (Claude) - Several peptides resulting from the partial hydrolysis of Lysozyme.- Biochim. & Biophys. Acta 5 : 224-7 (1950) (in French).

MONIER (Roger) and JUTISZ (Mario) - Acid hydrolysis of Lysozyme. Possibility of avoiding destruction of Tryprophan during the hydrolysis.- Bull. Soc. Chim. Biol. 32 : 228-33 (1950).

MORGAN ELSON (L.-A.) - Biochem. J., t. 28, p. 988 (1934).

MORGAN (W.-T.-J.) - Biochem. J., t. 31, p. 2003 (1937).

MOSS (Jack-N.) and MARTIN (Gustav-J.) - Inhibition of Lysozyme activity.- Am. J. Digestive Diseases 15 : 412-4 (1948).

MOURZINN (A.-N.) and SOUCHKOWA (E.-G.) - Lysozyme of lacrimal fluid in trachoma.- Rev. Internat. du Trachome 12 : 1-15 (1935).

MURACCIOLE (J.-C.-M.) - Variation de l'alcalinité titrable de la salive après rinçage de la bouche avec du glucose à 25 %.- Bull. du Groupement International pour la Recherche en Stomatologie, n° 2, 5, p. 225 (1960).

MUHLEBACH (V.) - Die Rolle der Speichelkeime im Dold Weigmann Hemmungsphanomen.- Zschr. Hyg., t. 121, p. 571 (1939).

MYERHOLTZ (Lois-C.) and HARTSELL (Stanley-E.) - Lysozyme and Gram negative bacteria.- Bacteriological Proceedings, 1952 - Soc. Am. Bact. 34-5.

NAKAMURA (Onari) - The Lysozyme effect.- Wiener Klin. Wochs. 36 : 322-3 (1923).

NAKAMURA (D.-M.) - Lysozyme action.- Z. Immunittatsforsch 38 : 425-47 (1923).

NAKAMURA (Onari) - Über Lysozymwirkungen.- Zschr. Immunf., t. 38, p. 425 (1934).

NATANSON (M.-S.) - Lysozyme in Ophthalmology.- Vetsnik Oftal. (Sovet) II : 501-6 (1937).

NATANSON (M.-S.) - Lysozyme in therapy of Blepharitis.

Vestnik Oftal. (Sovet) 14 : 22-3 (1939).

NETTER - Microbes pathogènes contenus dans la bouche des sujets sains ; maladies qu'ils provoquent ; indications pour l'hygiéniste et le médecin.- Revue d'Hygiène et de Police sanitaire, XV, t. 6, p. 501 (1889).

NETER (Erwin) - Action of sulfamido compounds on M. Lysodeikticus and lytic and bactericidal activities of Lysozyme.- Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 48 : 106-9 (1941).

NEUBERG (Carl) and MANDL (Ines) - Functions of APT and other Phosphoric Acid derivatives.- Biochem. 23 : 499-509 (1949).

NEUFELD - Disch. Med. Wschr., p. 1 (1924).

NORREGAARD SVEND - Lysozyme.- Nord. Med. 44 : 1923-5 (1950).

NORTHROP (J.-H.) - J. Gen. Phys., t. 13, p. 761 (1930).

NORTHROP - J. Gen. Phys., t. 16, p. 323 (1933).

OCHSENREITHER (Wesner) - Dissertation Freiburg i. Breisgau. (1940).

PAIKINA (S.-Sh.) - The stimulating effect of basein on Lysozyme.- Z. Microbiol. Epidemiol. and Immunitätsforsch., n° 2 : 10-4 (1941).

PALMER (K.-J.), BALLANTYNE (M.) and GALVIN (J.-A.) - The molecular weight of Lysozyme determined by the x-Ray diffraction method.- J. Am. Chem. Soc. 70 : 906-8 (1948).

PAPACOSTAS (G.) et GATE (J.) - Les associations microbiennes.- Doin éd., Paris (1928).

PARIS (J.) - Recent data on the role of Lysozyme in digestive pathology.- Echo Médical du Nord 21 (n° 7) : 305-15 (1950).

PASYNSKIL (A.-G.) and KASTORSKAYA (T.) - Electrophoresis of Lysozyme by the Tiselius method.- C.R. Acad. Sci. (U.R.S.S.) 49 : 504-7 (1945).

PASYNSKIL (A.-G.) and PLASKEEV (V.) - Diffusion and molecular weight of Lysozyme.- C.R. Acad. Sci. (U.R.S.S.) 48 : 579-81 (1945) (in English).

PENISTON (F.-L.) - The effect of Lysozyme on the electrophoretic mobility of certain cocci.- Exp. Cell. Res., t. 6, p. 307-310 (1954).

PENROSE (L.-S.) - Lysozyme content of saliva in psychotica.- Lancet, 2 : 689-90 (1930).

PENROSE (Margaret) and QUASTEL (J.-H.) - Cell structure and cell activity.- Proc. Roy. Soc. (London), B 107 : 168-81 (1930).

PENTIMALLI (L.) - Lysozyme activity in blood serum of children.- Arch. ital. Pediat. e Puericolt. 13 : 93-109 (1949).

PEREGALLO - Passage des anticorps du sang dans la salive.- G. Batt. Immun., t. XVI, p. 186 (1936).

PERUGINI (S.) - Action du lysozyme sur la coagulation du sang.- La Presse Médicale, p. 719 (17 Avril 1957).

PESCH et DAMM - Über die bakterizide u. virulensvermindernde Wirkung vom Speichel auf Pneumokokken.- Zschr. Hyg., t. 118, p. 1 (1936).

PETTERSON - Zbl. Bakt. I. Orig., t. 31, p. 71.

PETTERSON - Über die bakteriziden Leukozutenstoffe u. ihre Beziehungen zur Immunität.- Zbl. Bakt. I Orig., t. 39, p. 613 (1905).

PETTERSON - Zbl. Bakt. I Orig., t. 46, p. 405 (1908); t. 40, Heft 4, 46-5 ; t. 42, Heft 1 ; t. 45, Heft 2 u. 3.

PETTERSON - Zschr. Klin. Med., t. 63.

PETTERSON - Studien über die Endolysine.- Zbl. Bakt. I Orig., t. 60, p. 286 (1911).

PINCUSSEN - Biochem. J., t. 195, p. 79 (1928).

PINNER (Max) and VOLDRICH (Marie) - Lysozyme. The occurrence of an apparently sterile phase ; the relation of Lysis to dissociation.- J. Infectious Diseases 60 : 6-14 (1937).

PIRIE (A.) - J. J. exp. Pathol., t. 29, p. 99 (1939).

PIRIE (Antoinette) - The effect of Lysozyme on the union phage and the susceptible *Bacillus megatherium*.- Brit. J., 125-32 (1940).

PITTARD (J.) - Recherches sur la fréquence du *B. fusiforme* chez l'homme et les animaux.- Thèse, Lausanne (1932).

PONOMAREWA (O.-I.) - Anwendung des Lysozyms in der

chirurgischen Praxis.- Zbl. Bakt. II Ref.,
t. 139, p. 475 (1939).

PONOMAREWA (O.-I.) - Application of Lysozyme in surgical Practice.- Vestnik mikr. Epidemiol. i. Parasitol. 18 : 293-306 (1940).

PONOMAREWA (O.-I.) - Changes of Bacteria in vivo. Following application of Lysozyme therapeutic experiments (Effects in Staphylococci-infections).- Vestnik Mikr. Epidemiol. i. Parasitol. 19 : 539-44 (1940).

PONTONI (L.) and PAOLETTI (A.) - Effect of Epinephrine on serum Level of Lysozyme.- Acta Medic. Ital. 4 : 85-90 (1949).

PORTIS (S.-A.) - Idiopathic ulcerative colitis : newer concepts concerning its cause and management.- J. Am. Med. Assoc. 139 : 208 (1949).

PRAUSNITZ (C.) - Zbl. Bakt. I Orig., t. 106, p. 300 (1928).

PRICA MILAN - Über die Frage antibakterielle Speichel Wirkung auf kapseltragende Bakterien.- Zschr. Hyg., t. 119; p. 304 (1937).

PRICA MILAN - Antagonistische Wirkung von Staphylokokken gegen kapseltragende Bakterien.- Zschr. Hyg., t. 121, p. 81 (1938).

PRICA MILAN - Über die bakterizide Wirkung des Naturhonigs.- Zschr. Hyg., t. 120, p. 437 (1930).

PROCKETT (Paul-S.), MILLER (Normal-J.) and Mr. DONALD Francis-G.) - Lysozyme studies of tissues from animals deficient in vitamin A.- J. Bact. 33 : 39 (1937).

- PRUDDEN (John-F.) & LANE (Nathan) - The mechanism of alimentary Lysozyme production. The absence of parasympathetic and histamine control.- Gastro-enterology 15 : 104-9 (1950).
- PRUDDEN (John-F.), LANE (Nathan) and LEVISION (Joan)- Lysozyme titers in regional enteritis, miscellaneous tissues, microorganism and excreta.- Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 72 : 220-2 (1949).
- PRUDDEN (John-F.), LANE (Nathan) and MEYER (Karl) - Lysozyme content of granulation tissue.- Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 72 : 38-9.
- PRUDDEN (J.-F.), LANE (N.) and MEYER (K.) - Effect of orally and intra-arterially administered Lysozyme on canine gastro-intestinal mucosa.- Am. J. Med. Sci. 219 : 291-300 (1950).
- PRUDDEN (J.-F.) and MEYER (K.) - Lysozyme (mucolytic enzyme). Activity in chronic ulcerative colitis with a preliminary report on antelisozyme therapy. Post-graduate gastro-enterology. A book edited by Dr. Henry BOCKYS (1949).
- PUTKONEN (Tanno) - Act. Soc. Med. Fenn. Duodecim., Serie A, XIV, fasc. 2 (1932) - Act. Pathol. micro-biol. scand., t. V, p. 64 (1930).
- QUASTEK (D.-H.) - Biochem. J., t. 20, p. 166 (1926).
- RACHET (J.) - Lysozyme level in some gastro-intestinal diseases.- Acta Gastro-enterologica Belgica 13, n° 5-6 : 767-8 (1950).
- RAMUNNI (M.) - Su alcuni rapporti tra attività lisozimica e potere complementore e battericida del sangue.- Revista dell' Istituto Sieroterapico ital., t. 29, p. 329 (1954).

- RAYKHER (Z.-A.) and ROMANOVA (M.-A.) - Lysozyme in Dyspepsia therapy (in Infants and Children).- Sovet. Med. 4 : 11-2 (1940).
- REGAN ELLEN - The Lysozyme content of tears.- Am. J. Ophthalmology 33 : 600-5 (1950).
- REID (P.-E.), ANDERSON (M.-X.), STUBBLEFIELD (H.-Ivy A.-C.) - Action of sodium thiocyanate against dysentery toxin (Shiga). An experimental study on dogs and rabbits.- J. Inf. Dis., t. 55, p. 112 (1935).
- REIN - Physiologie des Menschen.
- REIS (Van der) - Munch. Med. Wschr., t. I, p. 325 (1921).
- REIFENSTEIN (R.) - The relationship of Lysozyme to other components of gastric secretions in peptic ulcer.- Gastro-enterology 16 : 387-403 (1950).
- REPLOH (H.) - Die Bedeutung des Bakterienantagonismus für die Klinik.- Med. Welt., p. 409 (1935).
- RETTGER (Léo-F.) and SPERRY (Joel-A.) - The antiseptic and bactericidal properties of egg white.- J. Med. Res. 26 : 55-64 (1912).
- REX-KISS (Bela) - Beitrag zur Untersuchung der Gruppensubstanz A im menschlichen Speichel.- Zschr. Immunf., t. 101, p. 405 (1942).
- REX-KISS (Bela) - Untersuchungen über die serologischen Eigenschaften der Gruppenspezifischen Substanz A im Speichel u. Blutserum des Menschen.- Zschr. Immunf., t. 102, p. 1 (1943).

- REX-KISS (Bela) - Beiträge zu den Serologischen Eigenschaften des Speichers.- Zschr. Immunf., t. 102, p. 112 (1943).
- RIDLEY (F.) - Lysozym, an antibacterial body, present in great concentration in tears and its relation infection of the human eye.- Arch. Ophthal., t. 57, p. 647 (1928).
- RIDLEY (F.) - Proc. Roy. Soc. Med. (1928).
- RIEMSDYK (Van) - Zbl. Bakt. I Orig., t. 75, p. 202 (1915).
- RINDELLO (S.) - Action of Lysozym from Tears in relation to various questions of Ophthalmologie interest including bacteriolygis.- Boll. d'Ocul. 15 : 1215-31 (1936).
- ROBERTS (E.-A.-H.), MAEGRAITH (B.-G.) and FLOREY (H.-W.) - A comparison of Lysozyme preparations from egg white and cat and human saliva.- Quart. J. Exptl. Physiol. 27 : 381-91 (1938).
- ROBERTS (E.-A.), HOUGHTON - The preparation and properties of purified egg-white Lysozyme.- Quart. J. Exptl. Physiol. 27 : 89-96 (1937).
- ROMEY (A.) et FRICKER (J.) - Absence de pouvoir antagoniste microbien dans la salive.- C.R. Soc. Biol., t. 120, p. 887 (1935).
- RODNEY (Gertrude), SWANSON (Ann.-L.), WHEELER (L.-M.), SMITH (Gran.-N.) and WORRELL (Cecilia-S.) - The effect of a series of Flavonoids on Hyaluronidase and some other related enzymes.- J. Biol. Chem. 183 : 739-47 (1950).

- ROSEMANN - Handbuch der normalen u. pathologischen.-
Physiologie (1937).
- ROSENTHAL (L.) and LIEBERMAN (H.) - The role of Lysozyme in the development of intestinal flora of newborn infant.- J. Infectious Diseases 48 : 225-35 (1931).
- ROSENOW & AMOSS - J. Med. Res., t. 25, p. 81 (1913).
- ROSS (Victor) - Precipitation of Insulin by Lysozyme and effect of the complex on the blood sugar level.- Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 72 : 465-8 (1949).
- ROZHANSKIY (V.-I.) - Lysozyme in purulent wounds.- Novy khir. Arch. 44 : 3-10 (1939).
- RYDNIK (R.-I.) and AGRANOVICH (S.-M.) - Lysozyme therapy in infants (Diarrhea).- Sovet Med. 6, n° 5-6 : 24-6 (1942).
- SAMMONS (H.-G.) - Mucinases in ulcerative colitis.- Lancet 2 : 239 (1951).
- SANARELLI (G.) - Dermenschliche Speicheln u. die pathologischen.- Mikroorganismen der Mundhohle, t. X, p. 819 (1891).
- SANDHOLZER (L.-A.) - Bacteriophage and Lysozyme in relation to oral infection.- J. Am. Dental Assoc. 25 : 1933-1405 (1938).
- SANTIAGO (Mario-Rubina) - Study of Lysozyme.- Rev. Farm. Quin. Barrenquilla, Columbia, I : 101-12 and 146-173 (1946).
- SASAKI (H.) - Zschr. Immunf., t. 77, p. 102 (1932).

- SAVINI (R.) and MERCURELLI (D.) - Opsonic activities of Lysozyme.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 23 : 764-5 (1947).
- SAROEDEER (W.-A.) - Sequence of four amino-acids at the amine end of the single polypeptide chain of Lysozyme.- J. Am. Chem. Soc. 74 (n° 1) : 281-2 (1952).
- SHABORDIN (D.-A.) - Photometric determination of Lysozyme activity.- Arch. Sci. Biol. (U.R.S.S.) 60 (n° 2) : 83-6 (1940).
- SCHAFER (W.) - Über die Bakterizide menschlichen Speichels u. insbesondere über seinen Einfluss auf die Natur der Diphtheriebazillen.- Zbl. Bakt. I. Orig., t. 135, p. 458 (1934), t. 137, p. 317 (1936).
- SCHATTENFROH - Arch. Hyg., t. 31, p. 27 ; t. 35, p. 184.
- SCHEIDEGGER - Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Lysozym auf Menschen u. Tierpathogene Virus-Arten.- Archiv. der Gesellschaft für Virusforschung, t. I, p. 354 (1940).
- SCHIFF (F.) - Über die Gruppenspezifische Substanz des menschlichen Körpers (1931).
- SCHIFF (F.) u. SASAKI - Zschr. Immunf., t. 77, p. 129 (1937).- Klin. Wschr. (n° 34), p. 1426 (1932).
- SCHMIZ (K.-E.-F.) - Zbl. Bakt. I Orig., t. 77, p. 368 (1916) - Berl. Klin. Wschr., t. I (1917), 104, p. 597 (1925).
- SCHNEIDER - Arch. Hyg., t. 70, p. 40 (1909).

SCHNEIDER - Kritisches u. Experimentelles Über die Bildung der Leukine.- Arch. Hyg., t. 75, p. 167 (1912).

SCHNEIDER - Die Bakteriziden Funktionen der Leukocyten Zeitschrift für Balneologie, Klimatologie u. Kurothygiene.- Jg., t. 6, p. 645 (1914).

SCHUBERT (O.) - Diphtherie Anti-toxine im menschlichen Speichel.- Praq. Selbstvertraq (1937).

SCHUBERT - Zschr. Immunf., t. 58, p. 106 (1928).

SHUGAR (D.) - The measurement of Lysozyme activity and the ultra-violet inactivation of Lysozyme. Bioch. & Biophys. Acta 8, n° 3, 302-9 (1952).

SHUGAR (D.) - Lysozyme.- Acta Microbiol. Polon., t. 3, p. 125-153 (1954).

SCHULZ (F.-N.) - Handbuch der Biochemie des Menschen u. die Tiere (1925).

SCHWACHMAN (H.), HELLERMAN (L.-Ü.), COHEN (B.) - J. Biol. Chem., t. 107, p. 257 (1934).

SCOLARI (E.-G.) - Le Lysozyme contre les douleurs des cancéreux.- IIe Symposium International sur le Lysozyme.- La Presse Médicale, n° 34, p. 1563 (15-22 Juillet 1961).

SEITZ - Beiträge zur Frage der anaphylaxogenen Roll des Speichers.- Zschr. Immunf., t. 18, p. 126 (1913).

SHAW (H.) - Agents inhibiteurs de caries.- Revue Pharmacologique 11, p. 705 (1959).

SILBERSCHMIDT - Zur Bakteriologie der Mundhöhle.-
Rev. Odont. 47, n° 10, p. 1039 (1937).

SIRAI - Tokjo Sji Sinsi n° 2, t. 409, p. 1 (1926).

SMITH (Grant-M.) and STOCKER (Cecilia) - Inhibition
of Crystalline Lysozyme.- Arch. Biochem. 21 :
383-94 (1949).

SMOLELIS (A.-N.) and HARTSELL (S.-E.) - The determi-
nation of Lysozyme.- J. Bact. 58 : 731-6
(1949).

SMOLELIS (A.-N.) and HARTSELL (S.-E.) - Occurence of
Lysozyme in bird egg albumens.- Proc. Soc.
Exptl. Biol. Med. 76 : n° 3, 455-6 (1951).

SMOLELIS (A.-N.) and HARTSELL (S.-E.) - Factors
affecting the lytic activity of Lysozyme.-
J. Bact. 63, 664-74 (1952).

SMOLENS (Joseph) and CHARNEY (Jesse) - The antigeni-
city of crystalline Lysozyme.- J. Bact. 54 :
101-7 (1947).

SPANIER (P.) and DERIBAS (D.) - Nucleolytic Nature
of Lysozyme.- Rev. Microbiol. Appl. 3 : 61-6
(1937).

SPLENGLER (Felix) - Die Keimtötende Wirkung des
Speichelrhodanids in Salzsäure.- Zschr.
Immunf., t. 85, p. 307 (1935).

STAFFIERI (M.), ZORZI (M.) and SBURLATI (L.) - Lysis
of Bacteria by lysozyme in tears, saliva and
nasal secretion of full-bora and premature
infants.- Boll. ist Sieroterap. Milan 29 :
139-47 (1950).

STONE (Joseph-L.) - Commonwealth of Massachusetts
Dept. Public Health. Div. Biol. Lab. Forest
Hills, Boston 30, Mass : Personal Communica-
tion. Work to be published.

STREBINGER - Dissertation Frankfurt (1921).

SULLIVAN (Nicolas-P.) and MANVILLE (Ira-A.) - Rela-
tionship of the diet to the self-regulatory
defense mechanism. II. Lysozyme in Vitamin A
and in Uronic Acid deficiencies.- Am. J.
Public Health 27 : 1108-15 (1937).

SUMMER (J.-B.) - Ergebnisse der Enzymforschung, t. 6,
p. 201 (1937).

SURANYI (Lajos) - Lysozyme.- Magyar Orvosi Archivus
27 : 557-85 (1926).

SURANYI (Lajos) - Über das Lysozym.- Zschr. Immunf.,
t. 49, p. 166 (1937).

SUZYKI - Arch. Hyg., t. 74, p. 343 (1911).

TAKAMASHI (L.) - Etude cinétique de la lyse de Sar-
cina lutea par le lysozyme.- Rev. Canad. de
Biol., t. 14, p. 337 (1955).

TALLAN (Harris - H.) - Chromatographie homogeneity
of Lysozyme preparations.- Federat. Proc. II:
n° 1, part. I, 197 (1952).

TALLAN (Harris-H.) and STEIN (W.-M.-H.) - Lysozyme.-
J. Am. Chem. Soc. 73 : 2976-7 (1951).

TARABUCHIN (A.) - Rhodankalium ein neues Mittel zur
Behandlung des Hautkrebses.- Arch. Dermat.,
t. 168, p. 519 (1933).

- TARLOVSKAYA (S.-L.) - Lysozyme therapy for ulcers of cornea.- Vestnik Oftal. 14 : 20-1 (1939).
- TAYLOR (Paul-W.) and Morgan (Hernert-R.) - Antibacterial substances in human semen and prostatic fluid.- Surgery, Gynecology and Obstetrics 94 : 662-8 (1952).
- TETI (M.) and FIORE (M.) - Morphological modification induced by Lysozyme in microorganisms of varying sensitivity.- Boll. ist. Sieroterap. Milan 28 : 160-9 (1949).
- TETS (V.-L.) - Lysozyme and its use in the food industry.- Voprosy Pitaniya 7 (n° 3) : 80-90 (1938).
- TETZ (W.-J.) - Das Lysozym u. Seine Anwendung in der Nahrungsmittelindustrie.- Zbl. Bakt. II Ref., t. 139, p. 473 (1939).
- THOMPSON (Adrienne-R.) - Destruction of Dinitrophenyl Amino acids by tryptophane.- Nature 168 (n° 4270) : 390-1 (1951).
- THOMPSON (Adr.-R.) - The C-terminal residue of Lysozyme.- Nature 168 (n° 4299) : 495-6 (1952).
- THOMPSON (Richard) - Lysozyme and its relation to the antibacterial properties of various tissues and secretions.- Arch. Pathol. 30 : 1096-1134 (1940).
- THOMPSON (Richard) and GALLARDO (Edwardo) - The concentration of Lysozyme in the tears in acute and chronic conjunctivitis.- Am. J. Ophthalmology 19 : 684-5 (1936).

- THOMPSON (Richard) and GALLARDO (Edwardo Jr.) - The susceptibility of the antigenic types of Staphylococci to several protective enzymes.- J. Bact. 36 : 302 (1938).
- THOMPSON (Richard), ISAACS (M.-L.) and KHORAZO (Devorah) - A laboratory study of some anti-septics with reference to ocular application.- Am. J. Ophthalmology 20 : 1087-98 (1937).
- THOMPSON (Richard) and KHORAZO (Devorah) - Susceptibility to Lysozyme of Staphylococci.- Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 33 : 299-302 (1935).
- TIETZ - Dtsch. Med. Wschr., t. I, p. 834 (1935).
- TOLONE (Salvatore) - Lysozyme in nervous tissue.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 24 : 692-3 (1948).
- TOSIRA - Uber die gruppenspezifische Substanz im menschlichen Speichel (Gr. A, B, AB).- Zschr. Immunf., t. 93, p. 110 (1938).
- TRIOLO (G.) - Azione della saliva sui batteri.- Zbl. Bakt. II Ref., t. 24, p. 596 (1898).
- TRONSDORFF - Arch. Hyg., t. 40.
- TSING YUNG TSU - Zschr. Immunf., t. 70 (1937).
- TURRO - C.R. Soc. Biol., t. 84 (1921).
- UTEVSKA (S.-L.) and TAMARINA - Role of Lysozyme of tonsils in local immunity.- Eksper. Med. : 91-9 (May 1936).
- VACCARO (Hugo), CABEZAS (Juan) and BERRIOS (Hanover)-

Non specific defensive factors in gynecology and obstetrics. Importance of Lysozyme.- Boll. Soc. Chilena Obstet. Ginecol. 10 : 233-58 (1945).

VACCARO (H.), CABEZAC (J.) and COPAJA (D.) - Lysozyme in the digestive tract of newborn and nursings. Pediatra de las Americas 3 : 663 (1945).

VAGLIO (N.) - I. Vitam C and A and Lysozyme. The ability of Vitamin A to increase the Lysozyme activity of blood serum (Experimental research in the field of obstetrics and gynecology).
2. Vitamin A and Lysozyme. The ability of Vitamin A to increase the Lysozyme activity of some organic fluids (Research in the field of obstetrics).- La Clinica Obst. e Ginecol. 50: 9-10 (1948).

VAGLIO (N.) - Effects of Vitamin A on Lysozymes : Power of Vitamin A to stimulate activity in organic fluids with special regard to obstetrics.- Arch. Obst. e Ginecol. 54 : 183-194 (1949).

VALUDA - Compte Rendu du Congrès de Tuberculose, Paris, p. 258 (1888).

VARSHAVSKAYA (R.-R.) - Lysozyme therapy (for diseases of the eye).- Vestnik oftal. 16 : 471 (1946).

VERONOVA (M.-S.) - Lysozyme in therapy of Diarrhea of infants.- Pediatriya 3 : 67. (1941).

VIGNAL - Recherches sur les micro-organismes de la bronche.- Arch. Phys. Norm. Pathol., p. 6 (1886).

WANG (K.-J.), GRANT (R.), JANOWITZ (H.-D.) and GROSS-

MAN (M.I.) - Action of Lysozyme on gastro-intestinal mucose.- Arch. Pathol. 49 : 298-306 (1950).

WARBURG (O.) - Biochem. Zschr., t. 119, p. 134 (1921).

WEBB (M.) - Action of Lysozyme on heat-killed gram positive micro-organisms.- J. Gen. Microbiol. 2 : 260-74 (1948).

WEHRSE (E.) - Diss. Cologne.

WEIGMANN u. HOLZL - Untersuchungen über die antagonistische Wirkung von Streptokokken gegen Diphtheriebazillen u. andere Bazillen.- Zschr. Hyg., t. 122, p. 673 (1940).

WEIGMANN u. KOEHN - Weitere Untersuchungen über die Wirkung des menschlichen Speichels auf Diphtheriebazillen.- Zschr. Hyg., t. 118, p. 507 (1936).

WEIGMANN u. KOEHN - Weitere Untersuchungen über die Wirkung des menschlichen Speichels auf Diphtheriebazillen, t. 118, p. 516 (1936).

WEIGMANN u. NOESKE - Untersuchungen über den antibakteriell wirksamen Faktor in menschlichen Speichel.- Zschr. Hyg., t. 119, p. 412 (1937).

WEILL (E.) - Über den Einfluss der Leukozyten auf die Aktivität des Blutserums.- Arch. Hyg., t. 70, p. 173 (1909), t. 71, p. 233 (1909).

WEIL (E.) - Untersuchungen über die keimtörende Kraft der weissen Blutkörperchen.- Arch. Hyg., t. 74, p. 289 (1911).

WEIL (E.) - Arch. Hyg., t. 76, p. 289 (1911).

WEIL (E.) - Über die Wirkungsweise der Haninchenleukozyten.- Arch. Hyg., t. 78, p. 163 (1913).

WEIL (E.) - Zbl. Bakt. Ref., t. 44, p. 30.

WEISHIMER (H.-J.) and ROBINSON (C.-F.) - Lysis of *Bacillus megatherium* by Lysozyme.- J. Bact., 57 : 489-99 (1949).

WENDLING (Martha) - Über die Unterschiede zwischen dem Lysozym (Fleming) und den Inhibien (Dold).- Thèse Freiburg i. Brisgau (1939).

WHITE (P.-B.) - J. Bact. Pathol., t. 43, p. 591 (1936).

WHITE (P.-B.) - Lysoogenic Strains of *Vibrio Cholerae* and influence of Lysozyme on Cholera Phage activity.- J. Pathol. and Bact. 44 : 276-8 (1937).

WILCOX (F.-H.) - Studies on the lysozyme concentration in the egg white of the domestic fowl poultry.- Sci., t. 33, p. 392-397 (1954).

WILSON (A.-T.) - Urinary Lysozyme. Identification and measurement.- J. Pediatrics 36 : 39-44 (1950).

WILSON (A.-T.) and HADLEY (W.-P.) - Lysozymuria in Healthy children and in children with miscellaneous diseases (Sex difference).- J. Pediatrics 36 : 45-51 (1950).

WILSON (A.-T.) and HADLEY (W.-P.) - Lysozymuria in children with nephrotic syndrome.- J. Pediatrics 36 : 199-211 (1950).

- WITEBSKY u. HENLE - Die serologische Sonderstellung des Speichels.- Zschr. Immunf., t. 80, p. 108 (1933).
- WOLFF (L.-F.) - Investigations on Lysozyme.- Nederland Tijdschr. Geneeskunde 70 : 11, 2340-8 (1926).
- WOLFF (L.-F.) - Untersuchungen über das Lysozym L.- Zschr. Immunq., t. 50, p. 88 (1927).
- WOLFF (L.-F.) - Experiments with Lysozyme.- Z. Immunitätsforsch. 54 : 188-98 (1927).
- WOLLMANN (E.) and Mme WOLLMANN (E.) - Setting free bacterial phages of spontaneously lysogenic strain by action of Lysozyme. Application to determination of numerical relation between bacteria and bacteriophage.- C.R. Soc. de Biol. 119 : 47-50 (1935).
- WOLLMANN (E.) and WOLLMANN (L.) - Ann. Inst. Pasteur, t. 56, p. 137 (1936).
- WOLLMANN (E.) and Mme WOLLMANN (E.) - Phases of the lysogenic function. Successive action of Lysozyme and Trypsin on lysogenic bacteria.- Compt. Rend. Soc. Biol. 131 : 442-5 (1939).
- WOLLMANN (E.) and Mme WOLLMANN (E.) - Phases of the lysogenic function of sensitive bacteria.- Compt. Rend. Soc. Biol. 131 : 614-6 (1939).
- YAMAKAMI (K.) - J. Immun., t. 12, p. 185 (1926).
- ZAH (K.) - Salivary Lysozyme. Hals-, Nasen-, und Chrenartz (Teil I) 29 : 57-65 (1938).

ZANUSSI (C.) and PRATI (G.) - Behavior of Lysozyme
of serum in various morbid conditions.-
Boll. Ist. Sieroterap. Milan 28 : 89-95 (1945).

ZEYLAND (J.) and PIASECKA-ZEYLAND (E.) - Thiocyanate
als der im menschlichen Speichel BK bakterizi-
wirkende Faktor.- Beitr. Klin. Tbc., t. 91,
p. 249 (1938), Tubercle (1924), Tubercle
(1937).
